



Epilepsie du lobe temporal chez l'enfant : Impact comportemental et neuro-fonctionnel sur la mémoire de stimuli émotionnels

Charlotte Pinabiaux

► To cite this version:

Charlotte Pinabiaux. Epilepsie du lobe temporal chez l'enfant : Impact comportemental et neuro-fonctionnel sur la mémoire de stimuli émotionnels. Psychologie. Université Paris Descartes, 2012. Français. NNT: . tel-01392603

HAL Id: tel-01392603

<https://hal.science/tel-01392603>

Submitted on 4 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE PARIS DESCARTES

INSTITUT DE PSYCHOLOGIE

Ecole Doctorale Cognition, Comportement et Conduites Humaines

UMR663 – Epilepsies de l'enfant et plasticité cérébrale

**Epilepsie du lobe temporal chez l'enfant : Impact
comportemental et neuro-fonctionnel sur la mémoire
de stimuli émotionnels**

Charlotte PINABIAUX

Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université Paris Descartes

Discipline : Psychologie (Neuropsychologie)

Sous la direction du Professeur Isabelle JAMBAQUE-AUBOURG

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2012

Jury :

- Professeur Séverine Samson, rapporteur (PhD, HDR)
- Docteur Nathalie George, rapporteur (PhD, CR, HDR)
- Professeur Olivier Houdé, examinateur (PhD, HDR)
- Docteur Stéphane Auvin, examinateur (MD, PhD, HDR)
- Professeur Isabelle Jambaqué Aubourg, directrice de thèse (PhD, HDR)
- Docteur Lucie Hertz-Pannier, co-direction de thèse (MD, PhD, HDR)

Remerciements

En premier lieu, mes pensées vont vers le Professeur Isabelle Jambaqué-Aubourg. Merci d'avoir dirigé ce travail de thèse et de la confiance que vous m'avez accordée. Je n'aurais pu avoir de meilleur guide pour me faire entrer dans le monde de la neuropsychologie développementale. Au-delà de vos qualités cliniques et universitaires, je tiens à vous remercier pour votre grande humanité, vos encouragements m'ont été d'une grande aide dans les moments difficiles. Merci également de m'avoir offert l'opportunité d'enseigner la neuropsychologie aux étudiants de l'Institut de Psychologie de Paris Descartes.

Merci au Docteur Lucie Hertz-Pannier, qui a supervisé mes premiers pas dans l'univers de la neuro-imagerie cérébrale, qui m'a encadrée pour la partie imagerie de la thèse et m'a donné la chance de m'insérer au sein du plateau technique de Neuropsin.

Je remercie également les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail en acceptant d'évaluer ce travail, et qui vont de ce fait participer à son aboutissement.

Merci au Docteur Catherine Chiron de m'avoir accueillie dans son unité, et de m'avoir permis de bénéficier d'un cadre d'échanges enrichissants, au cours des séminaires mensuels ou des workshops à Pont Royal et Royaumont.

Merci à Marion Noulhiane pour sa passion communicative et nos échanges stimulants. Merci pour les longues heures passées à dessiner des régions d'intérêt.

Merci à toute l'équipe du service de Neurochirurgie Pédiatrique de la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild. Merci au Docteur Delalande de m'avoir acceptée dans son service. Merci aux docteurs Martine Fohlen, Georges Dorfmueller et Sarah Ferrand-Sorbet pour leur participation. Un grand merci au Docteur Christine Bulteau, pour son intérêt pour mes travaux de recherche et pour son aide dans le recrutement des patients. Merci également à Aurore, Martine et Sonia, les secrétaires médicales.

Merci également au Professeur Dulac et aux Docteurs Bahi-Buisson et Nabbout de l'hôpital Necker pour m'avoir adressé des patients.

Merci au Docteur Sébastien Rodrigo pour ses conseils et son regard neuf sur ce travail.

Je remercie toute l'équipe du LBIOM à NeuroSpin pour leur bonne humeur, leur disponibilité et leur grande patience, et plus particulièrement: Gaëlle Médiouni, Véronique Maison et Laurence Blivet, les infirmières ; Séverine Roger, Séverine Desmidt et Chantal Ginisty, les manipulatrices en radiologie.

Merci aux patients, à leurs familles, pour avoir participé à ces recherches et pour leur bonne humeur, même dans les moments pénibles.

Merci aux écoles, collèges et lycées qui nous ont accueillies, moi et les étudiantes du Master de Neuropsychologie de l'université Paris Descartes. Merci à Claire-Sara et à Coralie, et merci aux enfants et adolescents de nous avoir accordé un peu de leur temps.

Merci aux doctorantes du groupe de neuropsychologie développementale de l'UMR663, Catherine, Johanna et Jessica, pour nos échanges stimulants. Un merci tout particulier à Dorothée, qui m'a accompagnée dans mes premiers pas à la Fondation Rothschild. Merci également à David pour son enthousiasme communicatif. Une pensée également pour tous mes « collègues doctorants » de l'Institut de Psychologie.

Un merci frétilant à Julie, pour son amitié et sa générosité.

Merci à mes parents, qui ont cru en moi et qui m'ont toujours soutenue dans mes projets.

Merci enfin à Thomas...de tout mon cœur.

Epilepsie du lobe temporal chez l'enfant : Impact comportemental et neuro-fonctionnel sur la mémoire de stimuli émotionnels

Ce travail de thèse explore la mémoire de stimuli émotionnels au cours de quatre études en adoptant une approche pluridisciplinaire chez l'enfant sain et consécutivement à une chirurgie de l'épilepsie du lobe temporal (ELT). Nos objectifs étaient (1) de comparer l'influence des émotions sur la mémoire verbale et non verbale au cours du développement sain et en cas d'ELT, (2) de décrire les bases cérébrales des processus de la mémoire de visages exprimant la peur au cours du développement au moyen de l'IRMf, (3) de s'intéresser à l'impact de l'ELT droit sur ce réseau (4) d'illustrer l'impact d'une chirurgie de l'ELT droite sur la mémoire émotionnelle et les caractéristiques cognitivo-émotionnelles en phase pré- puis post-opératoire. Nos résultats montrent que La reconnaissance mnésique de stimuli émotionnels est perturbée chez les jeunes patients présentant un dysfonctionnement du LTM, sauf pour les visages exprimant la peur. Chez les sujets sains, l'activation de l'amygdale basolatérale qui se met en place au moment de l'adolescence, serait notamment la signature cérébrale du phénomène de modulation émotionnelle des souvenirs associée à la recollection, et la maturation fonctionnelle des structures de la mémoire au sein du lobe temporal médian (LTM) suivrait un gradient caudo-rostral. Des capacités de réorganisation contralatérale sont néanmoins observées chez les patients avec ELT droite, au niveau de l'amygdale et des structures mnésiques du LTM, avec une sur-compensation au niveau du cortex parahippocampique. Ces adaptations permettraient de soutenir la mémoire de visage exprimant la peur sur la base d'un sentiment de familiarité, notamment après le contrôle des crises. Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence des résultats novateurs à propos de l'implication du LTM du développement du lien entre mémoire et émotion.

Mots-clés : Mémoire émotionnelle ; Développement ; Epilepsie du lobe temporal ; Amygdale ; Réorganisation neuro-fonctionnelle.

Childhood temporal lobe epilepsy: Behavioral and neurofunctional effects on memory for emotional stimuli

In this multidisciplinary work, four studies were conducted to examine the memory for emotional stimuli in healthy children and post-surgery for temporal lobe epilepsy (TLE). The aims were (1) to compare emotional influences on memory for faces and words in healthy and TLE children, (2) to explore age-related neural networks of fear faces memory with fMRI, (3) to elicit the effect of childhood right-TLE on these developing networks and (4) to illustrate the impact of right-TLE surgery on emotional memory and cognitive-emotional features in a pre- vs. post-surgery case study. Our results show that patients suffering from a MTL dysfunction are impaired in emotional memory, except for fear faces. In healthy participants, emotional modulation of recollected memories is associated with an activation of basolateral amygdala in adolescents and that functional maturation through the mesial temporal lobe (MTL) is characterized by a caudo-rostral gradient. In right-TLE patients, contralateral recovery abilities are nonetheless observed, in amygdala and memory structures in MTL, with an over-activation in parahippocampal cortex. This reorganization would allow sustaining memory for fear faces supported with familiarity process. This thesis highlights new results about MTL involvement in memory-emotions interactions during development.

Key-words: Emotional memory; Development; Temporal lobe epilepsy; Amygdala; Neuro-functional recovery.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES	17
INTRODUCTION : MEMOIRE ET EMOTIONS	23
PARTIE 1 : ASPECTS THEORIQUES	27
MEMOIRE, EMOTIONS ET MEMOIRE EMOTIONNELLE	27
I – LA MEMOIRE	29
1) LES SYSTEMES DE MEMOIRE	29
2) LA RECONNAISSANCE MNESIQUE : RECOLLECTION ET FAMILIARITE	31
3) RESEAU CEREBRAL DE LA RECONNAISSANCE MNESIQUE	32
a. <i>Le lobe temporal médian</i>	32
b. <i>Dissociations au sein du LTM</i>	34
c. <i>Modèles cognitifs</i>	36
d. <i>Autres régions impliquées dans la mémoire épisodique</i>	38
i. Cortex Préfrontal	38
ii. Diencephale	39
4) PARADIGMES EXPERIMENTAUX POUR ETUDIER LA RECONNAISSANCE MNESIQUE	40
a. <i>Paradigme « remember / know »</i>	40
b. <i>La mémoire des visages</i>	42
c. <i>Etude de la mémoire en IRMf : Subsequent memory paradigm</i>	43
i. Principe de l'IRMf	43
ii. IRMf événementielle et mémoire	47
5) DEVELOPPEMENT DES CAPACITES MNESIQUES	48
a. <i>Comportement</i>	48
b. <i>Maturation cérébrale</i>	49
c. <i>Imagerie fonctionnelle</i>	50
6) EPILEPSIE TEMPORALE ET MEMOIRE CHEZ L'ENFANT	55

7)	CHIRURGIE DE L'ELT ET MEMOIRE CHEZ L'ENFANT	58
8)	EFFETS DES LESIONS PRECOCES : ETUDES CHEZ L'ANIMAL	62
II – LE TRAITEMENT EMOTIONNEL		64
1)	LE VISAGE : UN STIMULUS PRIVILEGIE	64
a.	<i>Les émotions primaires et leur expression faciale</i>	64
b.	<i>Peur et amygdale</i>	66
2)	DONNEES EN IMAGERIE FONCTIONNELLE	66
a.	<i>Expressions faciales émotionnelles</i>	66
b.	<i>Matériel verbal émotionnel</i>	68
c.	<i>Réseau anatomique de l'amygdale</i>	69
3)	DONNEES DEVELOPPEMENTALES	70
a.	<i>Développement normal</i>	70
b.	<i>Développement pathologique : études en neuropsychologie</i>	72
c.	<i>Effets des lésions précoces: études chez l'animal</i>	74
III – INFLUENCE DE L'EMOTION SUR LA MEMOIRE CHEZ L'ADULTE		76
1)	ASPECTS COMPORTEMENTAUX	76
a.	<i>Etudes expérimentales de l'influence des émotions sur la mémoire</i>	76
b.	<i>Emotion et paradigme R/K</i>	78
2)	CORRELATS NEURONAUX DE LA MEMOIRE EMOTIONNELLE CHEZ L'ADULTE	80
a.	<i>Structure et connectivité de l'amygdale et mémoire émotionnelle</i>	80
b.	<i>Neuroimagerie fonctionnelle : Etude de l'encodage de stimuli émotionnels</i>	85
iii.	Tests de l'hypothèse de modulation mnésique : Influences fonctionnelles de l'amygdale	85
iv.	Implication des autres structures cérébrales	88
v.	Facteurs influençant le réseau fonctionnel de mémoire émotionnelle	92
c.	<i>Etudes neuropsychologiques</i>	93
i.	Comportement	93
ii.	Imagerie fonctionnelle	96
IV – INFLUENCE DE L'EMOTION SUR LA MEMOIRE AU COURS DU DEVELOPPEMENT COGNITIF		98

1)	DEVELOPPEMENT NORMAL	98
a.	<i>Données comportementales</i>	98
b.	<i>Bases cérébrales : études en imagerie fonctionnelle</i>	99
2)	MODELE NEUROPSYCHOLOGIQUE DE L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL	101
V- OBJECTIFS		103
PARTIE 2 : CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES		107
ETUDE 1 – IMPACT DE L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL SUR LA MAJORATION EMOTIONNELLE DES SOUVENIRS CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT		107
I – OBJECTIF ET HYPOTHESES		109
II – PARTICIPANTS		109
1)	PATIENTS	109
2)	SUJETS CONTROLES	111
III – MATERIEL ET PROCEDURE		111
1)	TACHE EXPERIMENTALE DE MEMOIRE EMOTIONNELLE	111
a.	<i>Matériel</i>	111
b.	<i>Procédure</i>	113
2)	MESURES EMOTIONNELLES	116
a.	<i>Test de Reconnaissance des Expressions Faciales pour Enfants</i>	116
b.	<i>Questionnaire de comportement d'Achenbach</i>	117
c.	<i>Questionnaire d'anxiété</i>	117
3)	ANALYSES STATISTIQUES	117
IV – RESULTATS		118
1)	PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE	118
2)	RESULTATS AUX TACHES DE MEMOIRE EMOTIONNELLE	119
a.	<i>RC et FR</i>	119
b.	<i>Recollection et familiarité</i>	120
c.	<i>Effets de l'âge</i>	122
d.	<i>Effet du sexe</i>	123

e. Effet des variables médicales (cf. tableau 2.1)	123
3) CORRELATIONS AVEC LES MESURES EMOTIONNELLES	124
V – DISCUSSION	128
 ETUDE 2 – BASES CEREBRALES DE L’ENCODAGE DE VISAGES EXPRIMANT LA	
PEUR AU COURS DU DEVELOPPEMENT COGNITIF : ETUDE EN IRMF	
EVENEMENTIELLE	135
I – OBJECTIF ET HYPOTHESES	137
II – MÉTHODES	138
1) PARTICIPANTS	138
2) ADAPTATION A L’IRMF : JUSTIFICATIONS METHODOLOGIQUES	138
3) MATÉRIEL	139
4) PROCÉDURE EXPÉRIMENTALE	140
5) ANALYSES DES DONNÉES	142
i. Prétirements	142
ii. Définition des contrastes	143
iii. Statistiques	143
iv. Analyses sur le cerveau entier	144
v. Analyses par région d’intérêt	144
IV – RÉSULTATS	145
1) RÉSULTATS COMPORTEMENTAUX	145
2) RÉSULTATS IRMF	147
i. Mémoire émotionnelle	150
ii. Paradigme R/K	154
V – DISCUSSION	156
1) IMPLICATION DES NOYAUX AMYGDALIENS AU COURS DU DEVELOPPEMENT	157
2) IMPLICATION DES STRUCTURES DU LTM AU COURS DU DEVELOPPEMENT	158
3) IMPLICATION DU CPF AU COURS DU DEVELOPPEMENT	160
4) IMPLICATION DES AUTRES STRUCTURES	161
5) RECOLLECTION, FAMILIARITE ET EMOTION AU COURS DU DEVELOPPEMENT	162

6)	ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES	164
7)	CONCLUSIONS	164
ETUDE 3 – REORGANISATION NEUROFONCTIONNELLE DE LA MEMOIRE		
EMOTIONNELLE ET DYSFONCTIONNEMENT TEMPORAL INTERNE AU COURS DE		
L'ENFANCE : ETUDE EN IRMF APRES CHIRURGIE DE L'ELT		
		167
I – OBJECTIFS		169
II – MÉTHODES		171
1)	PARTICIPANTS	171
2)	MATÉRIEL ET PROCÉDURE EXPÉRIMENTALE	175
3)	ANALYSES DES DONNÉES	175
i.	Prétraitements	175
ii.	Analyse sur le cerveau entier	176
iii.	Analyse en ROIs : volumétrie	176
iv.	Analyse en ROIs : IRMf	177
III - RÉSULTATS		178
1)	RESULTATS VOLUMETRIQUES DES STRUCTURES DU LTM	178
2)	RÉSULTATS COMPORTEMENTAUX	180
3)	RÉSULTATS IRMF	181
a.	<i>Résultats sur cerveau entier</i>	181
b.	<i>Résultats sur les ROIs</i>	182
i.	LTM	182
ii.	CPF	184
IV - DISCUSSION		185
ETUDE 4 – ETUDE DE CAS NEUROPSYCHOLOGIQUE ET EN IMAGERIE : EFFETS		
D'UNE RESECTION TEMPORALE INTERNE DROITE SUR LA MEMOIRE EMOTIONNELLE		
		191
I – HISTOIRE DE LA PATIENTE		192
II – MÉTHODES		193

1) EVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTALE _____	193
2) VOLUMÉTRIE DU LTM _____	194
3) IMAGERIE FONCTIONNELLE _____	195
III – EVALUATION PRÉ-CHIRURGICALE _____	196
1) EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE ET COMPORTEMENTALE (CF. TABLEAU 4.1) ____	196
2) IRMF DE LA MEMOIRE EMOTIONNELLE _____	202
IV – EVALUATION POST-CHIRURGICALE _____	206
1) INTERVENTION CHIRURGICALE _____	206
2) EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE ET COMPORTEMENTALE (CF. TABLEAU 4.1) ____	208
3) MÉMOIRE ÉMOTIONNELLE _____	211
4) IRMF DE LA MEMOIRE EMOTIONNELLE _____	212
V – DISCUSSION _____	217
PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE _____	223
I – MEMOIRE DE LA PEUR ET AMYGDALÉ AU COURS DU DEVELOPPEMENT ____	226
II – MEMOIRE DE LA PEUR ET EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL CHEZ L'ENFANT	230
III – REORGANISATION CEREbraLE FONCTIONNELLE DU RESEAU DE MEMOIRE DE LA PEUR ET DYSFONCTIONNEMENT DU LOBE TEMPORAL AU COURS DU DEVELOPPEMENT _____	236
IV – CONCLUSION ET PERSPECTIVES _____	241
BIBLIOGRAPHIE _____	243
ANNEXES _____	273
– ANNEXE 1 – _____	275
DONNEES MEDICALES DES PATIENTS INCLUS DANS LES ETUDES 1, 3 ET 4 ____	275
– ANNEXE II – _____	283
CONSIGNES ET RESULTATS DE L'ETUDE PRELIMINAIRE PORTANT SUR L'INTENSITE EMOTIONNELLE DES STIMULI _____	283

– ANNEXE III –	285
CONSIGNES DES TACHES EXPERIMENTALES	285
– ANNEXE IV –	287
ACTIVATIONS LIEES AU LANGAGE	287
– ANNEXE V –	297
ACTIVATIONS LIEES AU PARADIGME R/K	297
– ANNEXE VI –	299
PERFORMANCES COMPORTEMENTALES PRE ET POST-CHIRURGICALES A LA TACHE DE MEMOIRE EMOTIONNELLE EN IRMF DE LA PATIENTE 28	299
– ANNEXE VII –	301
PUBLICATIONS SOUS FORMES D'ARTICLES	301
– ANNEXE VIII –	360
ACTIVITES DE RECHERCHE, D'ENSEIGNEMENT, ADMINISTRATIVES ET CLINIQUES PENDANT LA THESE	360
<i>PUBLICATIONS</i>	360
<i>ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT</i>	361
<i>ACTIVITE ADMINISTRATIVE</i>	361
<i>ACTIVITE CLINIQUE</i>	361

Liste des tableaux

Tableau 1.1	97
Activations associées à l'encodage efficace de mots neutres et émotionnels en cas d'atteintes sévères ou faibles de l'hippocampe ou de l'amygdale gauches dans l'étude de Richardson, Strange et Dolan (2004).	
Tableau 2.1	110
Données démographiques, médicale et neuropsychologiques chez les patients avec RTAM droite (RTAM-D) ou gauche (RTAM-G).	
Tableau 2.2	111
Répartition des diagnostics histo-pathologiques chez les patients avec RTAM droite et gauche.	
Tableau 2.3	122
Corrélation entre l'âge et les scores de mémoire émotionnelles chez les sujets contrôles et avec RTAM.	
Tableau 2.4	124
Scores obtenus par les patients avec RTAM droite ou gauche aux épreuves de mesures émotionnelles.	
Tableau 2.5	125
Evaluation de la capacité à identifier la joie, la peur et la neutralité sur des visages au TREFE : pourcentages de patients avec RTAM droite et gauche classés comme normaux.	
Tableau 2.6 :	127
Corrélations entre les scores de mémoire des visages exprimant la joie et la peur, et les scores au TREFE, questionnaire d'Achenbach (CBCL) et RCMAS.	
Tableau 2.1	149
Effet de l'âge pour le contraste Dm peur > Dm neutre dans l'analyse cerveau entier et corrélations non paramétriques entre la valeur moyenne du contraste dans ces clusters et l'âge.	
Tableau 2.2	151
Comparaisons inter-groupes entre les valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs du LTM.	
Tableau 3.1	174

Données démographiques, cliniques (ELT) et neuropsychologiques chez les patients avec RTAM droite et les sujets contrôles. _____	174
Tableau 3.2 _____	181
Réponses individuelles des patients et moyennes des contrôles au paradigme R/K/G. 181	
Tableau 3.3 _____	182
Analyse sur cerveau entier : comparaisons inter-groupes (RTAM-D vs. contrôles) entre les valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre. ____	182
Tableau 3.4 _____	184
Comparaisons inter-groupes (RTAM-D vs. contrôles) entre les valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs préfrontales. ____	184
Tableau 4.1 _____	198
Données neuropsychologiques de la patients 27 lors des bilans pré- et post-chirurgical. _____	198
Tableau 4.2 _____	203
Liste des régions activées différemment par la patiente 28 en pré-chirurgical par rapport au groupe contrôle des 8-12 ans ($p < .0001$ non corrigé, clusters > 10 voxels). 203	
Tableau 4.3 _____	211
Performances en mémoire émotionnelle de la patiente 28 comparée à un groupe de référence (n=12) _____	211
Tableau 4.4 _____	213
Liste des régions activées différemment par la patiente 28 en post-chirurgical par rapport au groupe contrôle des 13-17 ans ($p < .0001$ non corrigé, clusters > 10 voxels). _____	213

Liste des figures

Figure 1.1 : Organisation des systèmes de mémoire à long terme et bases cérébrale. LTM = Lobe temporal médian ; CPF = Cortex préfrontal. _____	30
Figure 1.2 : Structures impliquées dans le circuit de de Papez. _____	33
Figure 1.3 : Latéralisation des activations du LTM lors de l'encodage de mots, dessins et visages. D'après Kelley et al. (1998). _____	34
Figure 1.4 : Vue sagittale médiane des structures composant le lobe temporal médian droit. CTP = cortex temporo-polaire ; CPR = cortex périrhinal ; CPH = cortex parahippocampique. _____	35
Figure 1.5 : Résumé de l'organisation du circuit mnésique au sein des structures du lobe temporal médian. CE = Cortex entorhinal ; CPR = Cortex périrhinal ; CPH = Cortex para-hippocampique _____	37
Figure 1.6 : Principes du couplage neurovasculaire. Hb = désoxy-hémoglobine ; HbO ₂ = oxy-hémoglobine. D'après Hoa (2007). _____	45
Figure 1.7 : « Subsequent memory paradigm ». (a) Les activations cérébrales sont recueillies durant l'encodage des événements. Ultérieurement, un test de reconnaissance mnésique est effectué et les événements sont classés en fonction de la performance. (b) Les activations cérébrales sont analysées en fonction de la performance mnésique afin de mettre en évidence les régions engagées dans l'encodage efficace des événements. Les graphiques indiquent que les événements encodés (en bleu) engendrent une plus forte activation que les événements oubliés (en vert). D'après Paller & Wagner (2002). _____	47
Figure 1.8 : Exemples de visages émotionnels issus du test d'Ekman (Pictures of Facial Affect, Ekman & Friesen, 1976). (a) Colère ; (b) Peur ; (c) Dégoût ; (d) Surprise ; (e) Joie ; (f) Tristesse. _____	65

Figure 1.9 : Cartes des activations associées aux expressions faciales de joie, tristesse, colère, peur et dégoût comparées à la neutralité ($p < .001$). Amy = amygdale ; FG = gyrus fusiforme ; MFG = gyrus frontal médian _____ 68

Figure 1.10 : Réseau de connectivité de l'amygdale. Issu de Stein et al. (2007). OFC = cortex orbito-frontal, Amyg = Amygdale, hippo = Hippocampe, Subgen = Cingulum Subgéniculé, Supra gen = Cingulum Supragéniculé. ____ 69

Figure 1.11 : Neuroanatomie de l'amygdale humaine en IRM. (a) Vue latérale d'une reconstruction tridimensionnelle d'une IRM de l'encéphale avec l'amygdale apparaissant en plus foncé (la ligne en pointillés représente la localisation de la coupe en b) et (b) Coupe coronale en IRM faisant apparaître l'amygdale. D'après Schumann, Bauman & Amaral (2011). _____ 82

Figure 1.12 : Neuroanatomie post-mortem de l'amygdale humaine. (a) Coupe coronale de l'encéphale (amygdale dans la boîte) et (b) Coupe des noyaux amygdaliens coloré au Nissl. PC = noyau cortical postérieur ; PAC = cortex péri-amygdalien. D'après Schumann, Bauman & Amaral, (2011). _____ 83

Figure 1.13 : Principales connexions efférentes des noyaux amygdaliens. D'après Sah et al. (2003). _____ 84

Figure 1.14 : Dissociation fonctionnelle de l'effet de l'émotion sur la mémoire le long du gyrus parahippocampique. Le cortex entorhinal (partie antérieure du gyrus parahippocampique est associé à la mémoire émotionnelle alors que le CPH (partie postérieure du gyrus parahippocampique) est associé à la mémoire neutre. (A) Coupe sagittale montrant le cortex entorhinal et la CPH ; (B) Valeur de l'activation associée aux Dm émotionnel et neutre le long du gyrus parahippocampique. D'après Dolcos, LaBar & Cabeza (2004). _____ 89

Figure 1.15 : Résumé des activations corticales liée à l'encodage efficace de stimuli émotionnels ressortant dans la méta-analyse de Murty et al. (2010) ____ 92

Figure 2.1 : Décours temporel des phases d'encodage. (a) Encodage des visages ; (b) Encodage des mots. _____ 114

Figure 2.2 : Décours temporel des tâches de reconnaissance mnésique. (a) Reconnaissance des visages ; (b) Reconnaissance des mots. _____ 116

Figure 2.3 : Pourcentage de reconnaissances correctes (RC) de visages et de mots positifs, négatifs et neutre chez les patients et les sujets contrôles. _____ 119

Figure 2.4 : Valeurs des indices de recollection et de familiarité chez les sujets avec RTAM et contrôles dans les tâches de reconnaissance de visages et de mots, en fonction de l'émotion. _____ 121

Figure 3.1. Pourcentages de reconnaissances correctes (RC) de fausses reconnaissances (FR) de visages exprimant la peur et neutres dans les groupes 8-12 ans et 13-17 ans. * $p < .05$ _____ 146

Figure 3.2. Taux de réponses R et K pour les visages exprimant la peur et neutres reconnus dans les deux groupes d'âge. _____ 147

Figure 3.2 : Activations liées à l'âge au sein des ROIs du LTM. (a) Vue tri-dimensionnelle des ROIs sur une coupe T1 sagittale d'un sujet représentatif ; (b) Corrélations non paramétriques entre l'âge et le contraste $Dm_{\text{peur}} > Dm_{\text{neutre}}$: gradient caudo-rostral dans le LTM ; (c) Corrélations non paramétriques entre l'âge et le contraste dans le CE et l'AMY. HG=hémisphère gauche ; HD=hémisphère droit ; CTP=cortex temporo-polaire ; CPR=cortex périrhinal ; CE=cortex entorhinal ; AMY=amygdale ; TH=tête de l'hippocampe ; CH=corps de l'hippocampe ; QH=queue de l'hippocampe ; CPH= cortex parahippocampique. [* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$]. _____ 152

Figure 3.3 : Vue tri-dimensionnelle des activations liées à l'âge dans les sous-régions de l'amygdale gauche sur une coupe T1 coronale. Comparaison des valeurs de contrastes moyennes dans les groupes 8-12 ans et 13-17 ans dans les

sous-régions baso-latérale (noyaux BA et LA) et centro-médiane (noyaux CE et ME). * $p < .05$ _____ 153

Figure 3.4 : Valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs préfrontales dans les groupes 8-12 ans et 13-17 ans. * $p < .05$ _____ 154

Figure 3.5 : Réseau de la recollection de visages exprimant la peur et neutres dans le groupe des 13-17 ans. CTP = cortex temporo-polaire ; CPH = cortex parahippocampique ; HG = hémisphère gauche ; HD = hémisphère droit. ____ 155

Figure 3.6 : Réseau de la familiarité associée à la reconnaissance de visages neutres et exprimant la peur dans les deux groupes d'âge. CPH = cortex parahippocampique ; HG = hémisphère gauche ; HD = hémisphère droit. ____ 156

Figure 3.1 : Scores z du volume des structures du LTM chez les 7 patients RTAM-D. La valeur 0 indique la norme, -2 D.S. est considéré comme significativement déficitaire. HD = hémisphère droit ; HG = hémisphère gauche ; CTP = cortex temporo-polaire ; CRP = cortex périrhinal ; CE = cortex entorhinal ; TH = tête de l'hippocampe ; CH = corps de l'hippocampe ; QH = queue de l'hippocampe ; CPH = cortex parahippocampique. _____ 178

Figure 3.2 : Illustration de l'étendue de la résection chez les patients 2 (résection de l'hippocampe et des cortex adjacents), 27 (préservation partielle de l'hippocampe et du cortex para-hippocampique) et 9 (préservation partielle de l'hippocampe, du cortex parahippocampique, du cortex entorhinal et du cortex périrhinal). Coupes sagittales, coronales et axiales des IRM anatomiques normalisées et représentation en trois dimensions des structures temporo-mésiales droite préservées (patients 27 et 9). _____ 179

Figure 3.3 : Taux de reconnaissances correctes (RC) et de fausses reconnaissances (FR) de visages exprimant la peur et neutres chez les patients et les sujets contrôles. * $p < .05$ _____ 180

Figure 3.4 : Comparaison des valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs du LTM droit et gauche. HD = hémisphère droit ; HG = hémisphère gauche ; * $p < .05$ ** $p < .01$ *** $p < .005$ _____ 183

Figure 4.1 : IRM pré-chirurgicale pondérée en T1 dans les 3 plans de coupes (sagittal, coronal et axial). _____ 192

Figure 4.2 : Différence dans le réseau de mémoire émotionnelle chez la patiente en pré-chirurgical en comparaison avec le groupe des 8-12 ans. Les activations rouges représentent les régions sur-activées par la patiente et les activations bleues représentent les régions sous-activées par rapport au groupe contrôle. 204

Figure 4.3 : Valeurs moyennes du contraste Dmpeur > Dm neutre chez la patiente 28 et dans le groupe contrôle des 8-12 ans dans les ROIs temporales internes et pré-frontales. _____ 205

Figure 4.4 : IRM post-chirurgicales pondérée en T1 et faisant apparaître la résection temporale droite sur les trois plans de coupes (sagittal, coronal et axial).
206

Figure 4.5 : Scores z du volume des structures du LTM chez la patiente 28. La valeur 0 indique la norme, -2 D.S. est considéré comme significativement déficitaire. HD = hémisphère droit ; HG = hémisphère gauche _____ 207

Figure 4.6 : Différence dans le réseau de mémoire émotionnelle chez la patiente en post-chirurgical en comparaison avec le groupe des 13-17 ans. Les activations rouges représentent les régions sur-activées par la patiente et les activations bleues représentent les régions sous-activées par rapport au groupe contrôle. 215

Figure 4.7 : Valeurs moyennes du contraste Dmpeur > Dm neutre chez la patiente 28 et dans le groupe contrôle des 13-17 ans dans les ROIs temporales internes. 216

Introduction : Mémoire et émotions

« Il semble qu'il existe dans le cerveau une zone tout à fait spécifique qu'on pourrait appeler la mémoire poétique et qui enregistre ce qui nous a charmés, ce qui nous a émus, ce qui donne à notre vie sa beauté. »

Milan Kundera - L'Insoutenable légèreté de l'être (1984)

Alors que les approches traditionnelles de la cognition humaine ont longtemps considéré le traitement émotionnel comme clairement distinct des processus cognitifs *stricto sensu* et se sont efforcées de mettre en évidence les structures cérébrales spécifiquement dédiées à chaque type de traitement (émotionnel versus cognitif), l'avènement des neurosciences a récemment ouvert la voie à un rapprochement entre ces deux domaines. Les études comportementales s'intéressant à ce rapprochement sont nombreuses et montrent que le lien entre émotion et cognition s'exerce à plusieurs niveaux. Le traitement émotionnel peut ainsi agir dans le sens d'une modulation attentionnelle (Dolan, 2002 ; Öhman, Flykt & Esteves, 2001 ; Phelps, 2004). De longue date, l'approche neuropsychologique de la cognition a permis de mettre en lumière la co-existence de troubles exécutifs et émotionnels, comme dans le cas du syndrome frontal. Par exemple, Damasio (1995) s'est penché sur l'influence de l'émotion sur la prise de décision, à travers l'étude de cas de patients avec atteinte frontale, lui permettant d'affirmer que l'affaiblissement de la capacité à réagir

émotionnellement peut être la source de comportements irrationnels. Damasio (1995) rejette ainsi la notion de dualisme cartésien selon laquelle les émotions, circonscrites au domaine corporel, seraient séparées de la cognition. Nos souvenirs sont à même de représenter cette interaction entre domaine cognitif et émotionnel : ils sont ancrés dans des processus cognitifs et neurobiologiques mais possèdent souvent une coloration émotionnelle. L'influence des émotions se retrouve dans une modulation des processus mnésiques, dans le cas du conditionnement classique ou à un niveau déclaratif (Labar & Cabeza, 2006). L'étude de cette influence constitue l'objet de ce travail de thèse, à travers le phénomène de majoration émotionnelle des souvenirs : des événements possédant une valence émotionnelle rencontreront une plus grande probabilité de constituer une trace mnésique capable d'être récupérée ultérieurement que des événements similaires mais émotionnellement neutres (Christianson, 1992). Il existe, dans les résultats d'études expérimentales chez l'animal et chez l'homme, de nombreuses démonstrations du rôle que peut jouer l'activation émotionnelle sur l'augmentation des performances mnésiques (Hamann, 2001 ; Roozendaal & McGaugh, 2011), ainsi que dans la vie quotidienne, comme le montre l'exemple des « souvenirs flashes » (« flashbulb memories ») : il s'agit de souvenirs très vifs d'événements possédant une forte composante émotionnelle tels que l'annonce du décès d'un proche (Neisser & Harsh, 1992). Ce rôle de l'émotion sur la mémorisation, résumé dans l'expression « mémoire émotionnelle », traduit un pouvoir adaptatif en créant une augmentation des chances qu'une information pertinente pour la survie soit rappelée (Dolan, 2002 ; Hamann, 2001).

Néanmoins, jusqu'ici, les différentes études en psychologie expérimentale, en neuropsychologie ou en imagerie cérébrale fonctionnelle qui se sont intéressées à la

problématique du lien entre émotion et mémoire se sont souvent limitées à l'observation de la population adulte. Nous proposons d'aborder l'étude de l'influence émotionnelle sur la mémoire selon une approche pluridisciplinaire associant la neuropsychologie et la neuroimagerie (structurale et fonctionnelle) chez l'enfant sain et ou avec ELT avant et après traitement chirurgical. Nous effectuerons dans une première partie un rappel théorique sur les systèmes mnésiques et de traitement des émotions à la fois chez l'adulte et dans une perspective développementale. Puis, la modulation émotionnelle de la mémoire et ses bases cérébrales seront évoquées. Cette revue de la littérature nous amènera enfin à exposer la problématique spécifique de cette thèse et à poser les bases de la démarche expérimentale qui sera adoptée.

La deuxième partie de l'ouvrage concerne les contributions expérimentales, à travers quatre études en neuropsychologie développementale et en neuro-imagerie fonctionnelle chez l'enfant sain et avec épilepsie du lobe temporal.

Enfin, une discussion générale et une conclusion seront proposées dans une troisième et dernière partie.

Partie 1 : Aspects théoriques

Mémoire, Emotions et Mémoire émotionnelle

I – La mémoire

Dans cette première partie, nous nous attacherons à décrire le fonctionnement de la mémoire à long terme épisodique, ses bases cérébrales et son développement.

1) Les systèmes de mémoire

Une première distinction au sein des systèmes de mémoire à long terme concerne le caractère explicite ou implicite de l'activité mnésique. La mémoire explicite implique des stratégies intentionnelles de recherche d'informations (par exemple dans le rappel d'une liste de mots). Au contraire, la mémoire implicite n'implique pas l'accès conscient à des informations, mais transparaît dans la mise en œuvre des activités mentales lorsqu'elles comportent de manière incidente des informations rencontrées antérieurement (dans le conditionnement classique par exemple). En outre, il est possible de décrire une mémoire déclarative, qui rassemble les connaissances qui peuvent être représentées à l'aide du langage ou sous forme d'images mentales, en principe accessibles à la conscience. La mémoire déclarative, dans les conceptions classiques structuralistes des systèmes mnésiques, s'oppose à la mémoire procédurale impliquée dans la réalisation des routines perceptivo-motrices ou cognitives, dont le contenu est difficilement accessible à la conscience. De plus, une distinction supplémentaire peut être établie au sein même de la mémoire déclarative (cf. figure 1.1) :

- La mémoire sémantique intègre les connaissances générales et abstraites sur le monde qui entoure les individus ; elle permet de donner une signification aux objets en les comparant aux connaissances stockées antérieurement.
- La mémoire épisodique a été initialement définie par Tulving (1972) par opposition à la mémoire sémantique. Actuellement, le modèle de Tulving

(1995), encourage à considérer la mémoire épisodique comme une extension de la mémoire sémantique ; elle inclut, mais va au-delà des connaissances sur le monde. Cette forme de mémoire se développerait après la mémoire sémantique chez l'enfant, se dégraderait en premier avec l'âge et la pathologie et pourrait

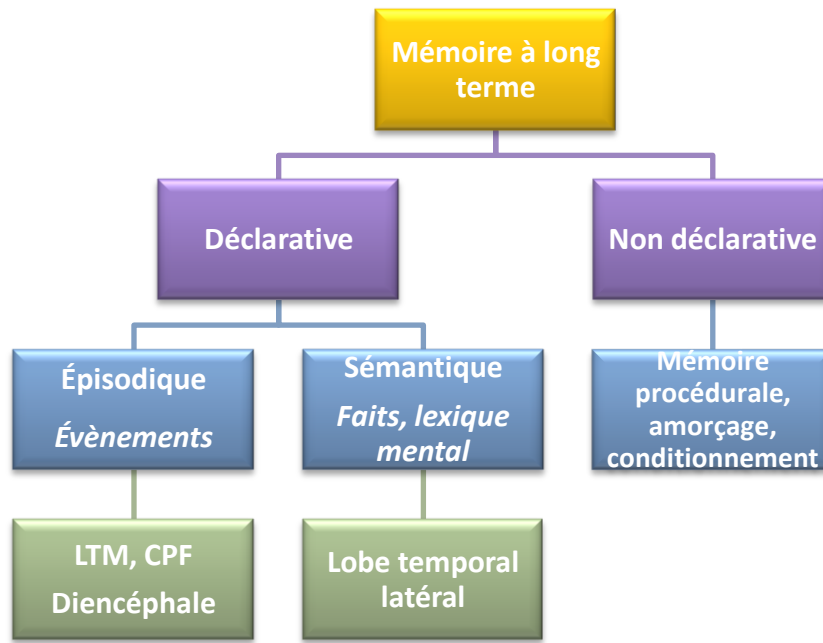


Figure 1.1 : Organisation des systèmes de mémoire à long terme et bases cérébrale. LTM = Lobe temporal médian ; CPF = Cortex préfrontal.

être spécifique à l'espèce humaine. C'est un système qui permet de se souvenir ou de se rappeler du passé tandis que les autres formes de mémoires sont orientées vers le présent. La mémoire épisodique concerne les événements temporellement datés ainsi que les relations spatio-temporelles entre ces événements.

En 1983, Tulving propose une distinction entre deux modes de conscience pour définir la différence entre mémoire épisodique et mémoire sémantique. La conscience auto-noétique est une propriété de la mémoire épisodique et est centrée sur l'individu : lors de la remémoration, l'individu prend conscience de son propre passé, de sa propre

identité et de son existence dans le temps subjectif qui s'étend du passé au futur. La conscience noétique s'exprime sans une telle reviviscence mais simplement à travers un sentiment de familiarité, de savoir, et est associée au système de mémoire sémantique. Ainsi, un état de remémoration (« remembering ») renvoie à la conscience auto-noétique et à la mémoire épisodique et nécessite une recherche active de la trace mnésique alors qu'un sentiment de familiarité (« knowing ») renvoie à la conscience noétique et à la mémoire sémantique et est associé à un accès direct au souvenir.

2) La reconnaissance mnésique : recollection et familiarité

La reconnaissance mnésique permet de distinguer si un stimulus a été déjà rencontré ou un événement vécu précédemment. La reconnaissance mnésique peut reposer sur un sentiment de familiarité ou sur une remémoration ou recollection du souvenir, basée sur une introspection que William James décrit déjà dans le passage suivant :

« I enter a friend's room and see on the wall a painting. At first I have the strange, wondering consciousness, 'surely I have seen that before', but when or how does not become clear. There only clings to the picture a sort of penumbra of familiarity, - when suddenly I exclaim: 'I have it, it is a copy of part of one of the Fra Angelicos in the Florentine Academy - I recollect it there!' »

In: W. James (1890), *The Principles of Psychology* (p 658).

Recollection et familiarité diffèrent quant au rappel de la situation d'encodage. L'effet, la familiarité repose sur des informations portant uniquement sur le stimulus, tandis que la recollection dépend également d'informations sur l'encodage (Montaldi & Mayes, 2010). Par exemple, on peut reconnaître une personne dans la rue comme étant familière mais sans se souvenir de son nom, ou de l'endroit où nous l'avons précédemment rencontrée. On parle en revanche de recollection lorsqu'un individu est

capable de se rappeler ce qu'il a pensé du stimulus (qu'il était étrange, agréable, ...) lorsqu'il l'a vu la première fois.

3) Réseau cérébral de la reconnaissance mnésique

a. Le lobe temporal médian

Le lobe temporal médian (LTM) est décrit comme étant essentiel à la formation de souvenirs explicites depuis l'étude princeps portant sur le patient HM (Scoville & Milner, 1957). Chez ce patient, la résection bilatérale des LTM, incluant l'hippocampe, suite à une épilepsie temporale pharmaco-résistante, entraîna une amnésie rétrograde limitée ainsi qu'une amnésie antérograde restreinte à la mémoire déclarative, mais beaucoup plus sévère : HM était incapable d'acquérir de nouveaux souvenirs déclaratifs. Cette observation a permis de mieux comprendre l'implication du LTM, et notamment de l'hippocampe, dans les mécanismes de formation d'une trace mnésique. L'hippocampe est un élément du circuit de Papez (ou circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire, cf. figure 1.2) qui joue un rôle essentiel dans l'encodage et la consolidation des souvenirs déclaratifs : l'information y transite successivement de l'hippocampe aux corps mamillaires de l'hypothalamus, au noyau antérieur du thalamus, au cortex cingulaire, au cortex entorhinal pour revenir finalement à l'hippocampe. Il s'agit d'un circuit dynamique qui ne constitue pas un lieu de stockage : les informations proviennent des aires associatives, effectueraient plusieurs passages dans le circuit puis seraient de nouveau transmises aux aires associatives d'origine pour y être stockées à long terme.

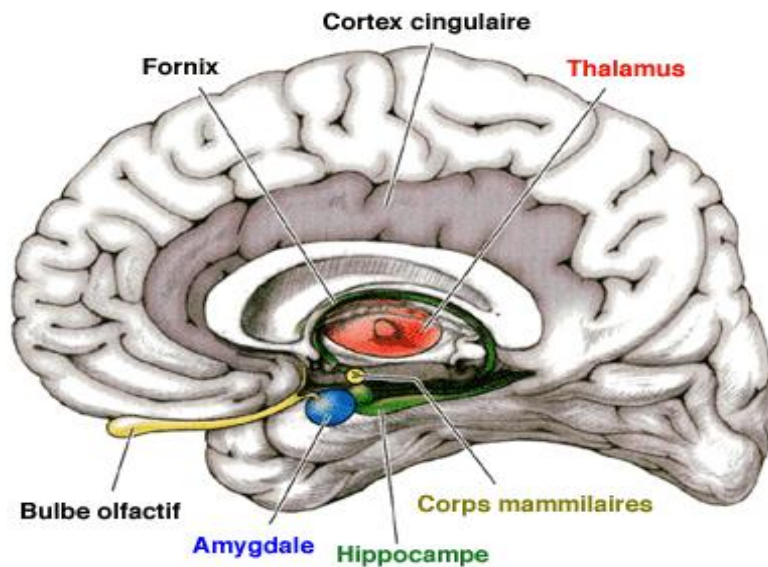


Figure 1.2 : Structures impliquées dans le circuit de de Papez.

Par ailleurs, le recours à l'imagerie cérébrale fonctionnelle a permis de montrer que l'activité neuronale liée à la mémoire faisait intervenir les régions temporales mésiales, quel que soit le processus interrogé (encodage ou récupération) ou le type de stimuli (Cabeza & Nyberg, 2000). Cependant, il existe des réseaux fonctionnels spécifiques, dépendants de la nature du matériel à mémoriser. En effet, plusieurs études ont rapporté des activations spécifiques du LTM gauche lors de l'encodage de mots écrits, une implication du LTM droit lors de l'encodage de visages, de patterns visuels ou de scènes visuelles, et enfin des activations bilatérales lors de l'encodage de dessins verbalisables (Golby et al., 2001 ; Kelley et al., 1998 ; Powell et al., 2005 ; cf. figure 1.3). Cette latéralisation a également été décrite dans des études neuropsychologiques portant sur des patients avec une atteinte unilatérale des LTM, et présentant des déficits mnésiques « matériel spécifiques ». Typiquement, les auteurs rapportent des déficits sélectifs de la mémoire verbale lors d'atteintes du LTM gauche (Chelune, Naugle,

Lüders & Awad, 1991 ; Frisk & Milner, 1990 ; Herman, Seidenberg, Haltiner & Wyler, 1995 ; Loring et al., 1995 ; Helmstaedter & Elger, 1996 ; Sabsevitz, Swanson, Morris, Mueller & Seidenberg, 2001) et une altération spécifique de mémoire visuelle à la suite d'une atteinte du LTM droit (Crane & Milner, 2001 ; Lee, Yip & Jones-Gotman, 2002 ; Milner, 1968 ; Smith & Milner, 1981).

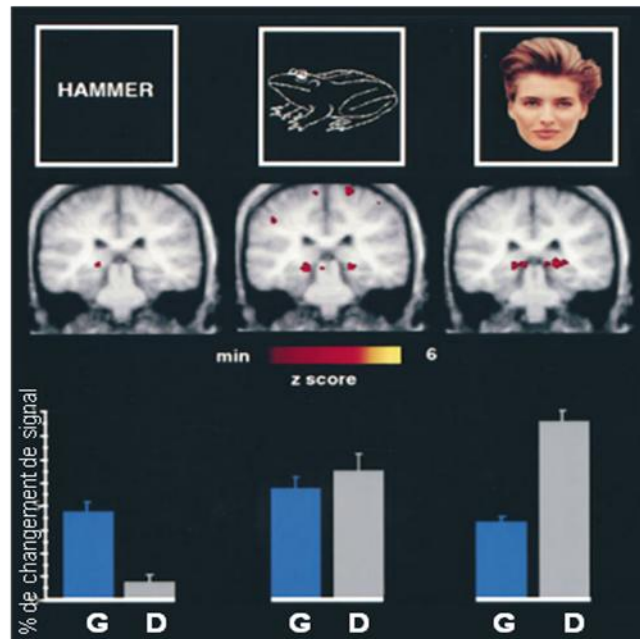


Figure 1.3 : Latéralisation des activations du LTM lors de l'encodage de mots, dessins et visages. D'après Kelley et al. (1998).

b. Dissociations au sein du LTM

Au sein du LTM, les cortex périrhinal (CPR) et parahippocampiques (CPH) sont connectés au cortex entorhinal, lui-même connecté à l'hippocampe d'une façon hiérarchique (cf. figure 1.4). Par ailleurs, d'autres cortex associatifs – tels que l'insula, le gyrus temporal supérieur et le cortex orbito-frontal – projettent directement sur le cortex entorhinal, et l'hippocampe reçoit aussi des inputs directs du CPR et du CPH (Lavenex & Amaral, 2000).

Le CPR reçoit principalement des afférences de la voie ventrale, du cortex temporal, de l'insula et du cortex orbito-frontal, tandis que le CPH reçoit majoritairement des inputs de la voie dorsale, du cortex pariétal, du cortex cingulaire rétrosplénial, et de différentes régions du cortex frontal (Suzuki, 2010 ; Suzuki & Amaral, 1994). Ceci suggère que le CPR recevrait et traiterait des informations portant sur les items alors que le CPH recevrait et traiterait des informations contextuelles,

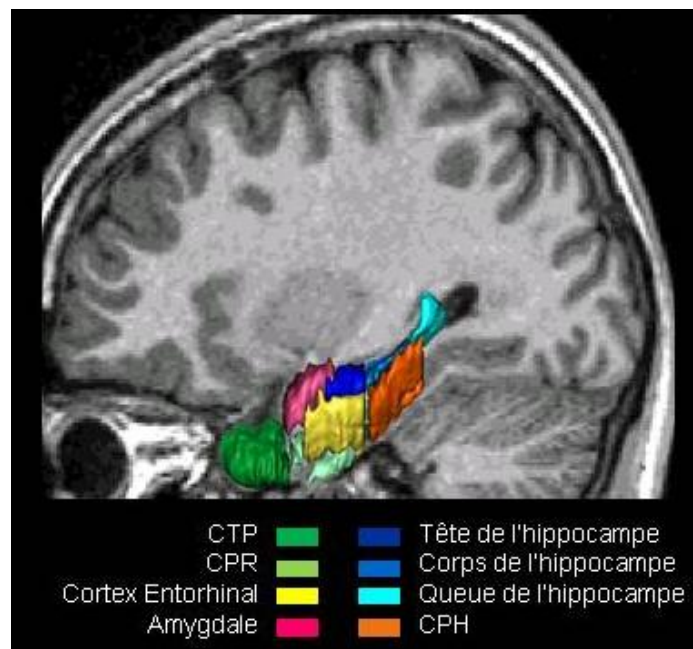


Figure 1.4 : Vue sagittale médiane des structures composant le lobe temporal médian droit. CTP = cortex temporo-polaire ; CPR = cortex périrhinal ; CPH = cortex parahippocampique.

notamment spatiales. Le cortex entorhinal serait alors dévoué à un rôle d'intégration des informations sur l'item et le contexte. Au sommet de la hiérarchie, le rôle intégrateur de l'hippocampe serait encore plus prononcé. Les caractéristiques architectoniques des structures du LTM sont similaires entre elles à l'exception de celle de l'hippocampe, complexe de paléocortex, composé du gyrus denté et des trois champs de la corne d'Amon (CA1, CA2, CA3). Ceci suggère que l'hippocampe constitue une supra-

structure, qui applique des mécanismes de traitement mnésique différents aux informations afférentes par rapport aux structures néocorticales du LTM, ie. PRC, PHC et cortex entorhinal.

Ainsi, les algorithmes de traitement mnésique au sein du LTM sont conditionnés à la fois par les afférences et la cyto-architecture des structures en jeu. Il apparaît donc que l'hippocampe, le CPH et le CPR vont jouer des rôles distincts dans la mémorisation et que les atteintes structurelles ou fonctionnelles de ces éléments auront des conséquences différentes sur le plan cognitif.

c. Modèles cognitifs

Certaines études de cas de patients présentant des lésions sélectives de l'hippocampe rapportent des déficits spécifiques à la recollection des souvenirs (Aggleton et al., 2005 ; Jäger, Szabo, Griebe, Bänzner, Möller & Hennerici, 2009 ; Mayes, Holdstock, Isaac, Hunkin & Roberts, 2002 ; Turriziani, Serra, Fadda, Caltagirone & Carlesimo, 2008 ; Vargha-Khadem et al., 1997 ; Yonelinas et al., 2002), alors que d'autres soulignent l'existence de déficits touchant à la fois les processus de recollection et de familiarité (Cipolotti et al., 2006; Manns, Hopkins, Reed, Kitchener & Squire, 2003; Wais, Wixted, Hopkins & Squire, 2006). Différents modèles explicatifs ont donc été proposés pour rendre compte des bases neuro-anatomiques des processus de reconnaissance mnésique au sein du LTM.

Une première catégorie de modèles postule une ségrégation fonctionnelle du LTM dépendant du processus impliqué : l'hippocampe serait nécessaire à la recollection mnésique tandis que les cortex adjacents, essentiellement le CPR, seraient impliqués dans la familiarité (Yonelinas, 2002). Plusieurs études en IRMf ont rapporté des activations mesio-temporales congruentes avec ces théories « dual-process » (Kensinger & Schacter, 2006 ; Davachi, Mitchell & Wagner, 2003 ; Ranganath & Rainer, 2003 ;

Weis et al., 2004), et le premier type d'études de cas neuropsychologiques citées précédemment vont également dans ce sens (e.g. Aggleton et al., 2005). Des modèles alternatifs proposent de distinguer l'implication des régions temporo-mésiales non plus en termes de processus mnésiques mais de force de la trace mnésique. Ainsi les activations de l'hippocampe seraient liées au traitement de traces mnésiques fortes, alors que les activations du CPR seraient liées à une trace mnésique moins forte (Squire, Wixted & Clark, 2007). Cependant, ces deux premiers modèles ne permettent pas d'expliquer les résultats en imagerie fonctionnelle qui montrent une activation au niveau du CPH qui tend à ressembler à celle observée au niveau de l'hippocampe, et associée à la recollection (Davachi et al., 2003 ; Kensinger & Schacter, 2006 ; Ranganath & Rainer, 2003). Un troisième type de modèles permet de

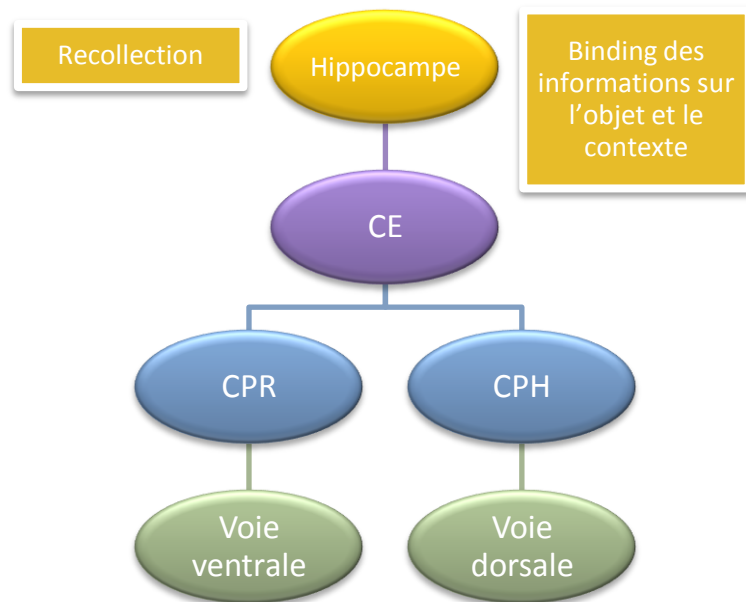


Figure 1.5 : Résumé de l'organisation du circuit mnésique au sein des structures du lobe temporal médian. CE = Cortex entorhinal ; CPR = Cortex périrhinal ; CPH = Cortex para-hippocampique

prendre en compte ce résultat en adoptant un point de vue nettement différent. Ces modèles envisagent une ségrégation fonctionnelle du LTM sur la base des informations mémorisées – modèle « data-driven ». Par exemple, le modèle de Diana, Yonelinas et

Ranganath (Binding of Item and Context, BIC ; 2007) propose que le CPR est en charge du traitement de l'item, que le CPH est impliqué dans le traitement contextuel et enfin que l'hippocampe effectue le lien entre information sur l'item et sur le contexte et permettrait donc la recollection contextualisée (cf. figure 1.5). Dans ce modèle, le CPR n'est plus spécifiquement impliqué dans la familiarité mais pourrait également sous-tendre la recollection de souvenirs non contextualisés de l'item. Une récente étude en IRMf a validé ce modèle en montrant une activation de l'hippocampe gauche lors de la recollection au moment de la récupération mnésique de détails sur le contexte et l'item associée à une activation du CPR lors de la récupération des détails sur l'item, que cette récupération soit ou non liée à une recollection (Diana, Yonelinas & Ranganath, 2010).

d. Autres régions impliquées dans la mémoire épisodique

i. Cortex Préfrontal

L'intérêt pour le cortex préfrontal (CPF) dans la mémoire humaine est plus récent que celui pour les régions temporales mésiales. Pourtant, des lésions du CPF sont également susceptibles d'engendrer des déficits mnésiques (Simons & Spiers, 2003 pour une revue). Dans le cas d'une atteinte frontale, les déficits toucheraient cependant plutôt le rappel et épargneraient la reconnaissance mnésique (Simons et al., 2002). Par ailleurs, les différentes régions du CPF seraient impliquées différemment dans les processus mnésiques. En premier lieu, certains auteurs postulent que le CPF gauche interviendrait au moment de l'encodage alors que le CPF droit serait impliqué au moment de la récupération des souvenirs. Cette notion a été conceptualisée au sein du modèle HERA (Hemispheric Encoding and Retrieval Asymetry) au milieu des années 90 (Kapur et al., 1994 ; Shallice et al., 1994 ; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch &

Houle, 1994). En outre, à l'instar du LTM, le CPF serait également sensible à l'effet de la nature du matériel ; la mémoire d'informations verbales étant latéralisée à gauche et celle d'informations non verbales à droite (Kelley et al., 1998 ; Wagner et al., 1998). Enfin, le cortex orbito-frontal médian serait impliqué dans les processus associatifs de la récompense alors que le CPF latéral sous-tendrait plutôt l'encodage et la récupération stratégique des souvenirs (Elliott, Dolan & Frith, 2000).

Bien que l'implication du CPF dans les processus mnésiques soit incontestable, c'est surtout l'interaction entre le CPF et le LTM qui apparaît centrale. Durant l'encodage, le CPF permet de transformer les informations sensorielles en représentations élaborées capables d'être transférées en mémoire à long terme par le LTM (Simons & Spiers, 2003). Au moment de la récupération, l'interaction entre le CPF et le LTM permet de spécifier des indices de récupération, d'interroger le stock en mémoire à long terme et de réactiver / vérifier les souvenirs (Simons & Spiers, 2003).

ii. Diencephale

La façon dont les structures du diencephale sont impliquées dans la mémoire est encore peu connue, même si des informations importantes sont fournies par l'examen de ses connexions anatomiques et sa situation au sein du circuit de Papez (cf. figure 1.2). Les corps mamillaires reçoivent notamment des informations provenant de l'hippocampe via le fornix. La description du cas BJ a permis de montrer qu'une atteinte isolée des corps mamillaires était susceptible d'engendrer une amnésie antérograde (Dusoir, Kapur, Byrnes, McKinstry & Hoare, 1990). Cette étude de cas s'accorde avec un ensemble de preuves moins spécifiques qui soulignent le rôle des corps mamillaires dans l'amnésie diencephalique (Vann & Aggleton, 2004). La forme la plus commune d'amnésie diencephalique est le syndrome de Korsakoff, dont

l'étiologie la plus fréquente est l'intoxication alcoolique (Harding, Halliday, Caine & Kril, 2000).

Récemment, Aggleton, Dumont et Warburton (2011) ont proposé un modèle décrivant les implications des différents noyaux diencephaliques dans les processus mnésiques. Selon ces auteurs, les corps mamillaires et les noyaux thalamiques antérieurs joueraient un rôle important dans le processus de recollection. L'implication du noyau thalamique dorso-médian serait moins spécifique et concernerait la familiarité mais aussi la recollection de manière indirecte.

4) Paradigmes expérimentaux pour étudier la reconnaissance mnésique

a. Paradigme « remember / know »

Le paradigme « remember / know » (R/K) s'applique à des tâches de reconnaissance de type oui/non et permet de distinguer le recours à des processus de recollection ou de familiarité. Cette approche est basée sur la différence entre conscience auto-noétique et noétique de Tulving (1985) dans le cadre d'une conception théorique qui prône une distinction qualitative entre recollection et familiarité (Yonelinas, 2002). Lorsqu'un individu déclare reconnaître un stimulus, on lui demande d'effectuer un jugement sur le type de conscience qui accompagne sa réponse : une réponse « je me souviens » (R) signifie qu'un souvenir conscient de la représentation élaborée au moment de l'encodage justifie la réponse ; une réponse « je sais » (K) signifie que la réponse est accompagnée d'un simple sentiment de familiarité, en dehors de tout accès à l'information relative au contexte d'encodage. Une troisième possibilité de réponse, « je devine » (« guess », G), peut être disponible pour permettre aux sujets d'indiquer qu'ils ne sont pas sûrs de leur réponse (Mäntylä, 1993). L'ajout de ce nouvel

indice permet d'éviter que la distinction entre les réponses R et K soit basée sur le degré d'incertitude plutôt que sur le degré de conscience.

Etant donné que les réponses R et K sont mutuellement exclusives, cette méthode suppose que les processus sous-jacents sont aussi indépendants. Cependant, certaines études ont montré que les réponses K ne sont pas une mesure directe de la familiarité (e.g. Gardiner, Ramponi & Richardson-Klavehn, 2000), la proportion des réponses K constituant plutôt une sous-estimation de la probabilité qu'un item soit familier. En effet, les sujets vont répondre « je sais », lorsqu'un item leur est familier *et* qu'il n'est pas associé à un sentiment de reviviscence. Pour compenser la sous-estimation de la familiarité, une méthode d'indépendance peut être adoptée par le calcul d'un index de familiarité corrigé (Yonelinas, 2002) : Familiarité = $F_{RC} - F_{FR}$ tel que $F_{RC} = \%K_{RC} / (1 - \%R_{RC})$ et $F_{FR} = \%K_{FR} / (1 - \%R_{FR})$; où RC représente les reconnaissances correctes et FR les fausses reconnaissances.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer la répartition des réponses R et K dans un protocole (Gardiner, 2002). Ainsi, un matériel encodé à un niveau profond (sémantique) de traitement donnera lieu à une proportion de réponses R plus élevée par rapport à un matériel encodé à un niveau plus superficiel (graphémique) tandis que le taux de réponses K est équivalent pour les deux types de tâches (Gardiner, 2002). A l'inverse, la congruence entre les modalités de présentation du matériel lors de l'encodage et du test affecte la proportion de réponses K : lorsque la modalité est la même, le taux de réponse K augmente considérablement tandis que le taux de réponses R est inchangé (Gardiner, 2002). D'autres facteurs, tels que la nature du matériel affecte les réponses R et K : la reconnaissance de non-mots donne lieu à plus de réponses R tandis que la reconnaissance de mots engendre davantage de réponses K (Gardiner & Java, 1990). Enfin, certains facteurs comme le nombre d'essais accordés pour

l'encodage n'affectent pas la répartition des réponses R et K, à la condition que le matériel ne soit pas familier pour le sujet (Gardiner & Radomski, 1999).

Le paradigme R/K/G apporte un nouvel éclairage sur les mécanismes qui sous-tendent les réponses de sujets dans une épreuve de reconnaissance mnésique et permet de mieux appréhender les systèmes mnésiques mis en jeu. Toutefois, son interprétation peut s'avérer délicate puisque ce paradigme fait appel à l'introspection et de ce fait, des facteurs subjectifs entrent en jeu. De plus, les consignes peuvent être complexes et certains sujets peuvent avoir des difficultés à distinguer les concepts qui sous-tendent chacune des réponses possibles.

b. La mémoire des visages

Certaines études rapportent que la mémoire des visages est moins altérée que la mémoire des mots en cas de lésions du LTM (Bird & Burgess, 2008 ; Aly, Knight & Yonelinas, 2010). Aly, Knight et Yonelinas (2010) ont de plus montré que les patients porteurs de lésions unilatérales du LTM gauches ou droites présentaient des déficits pour la recollection de visages tandis que la reconnaissance basée sur la familiarité était préservée. Les auteurs avancent que la mémoire des visages serait épargnée par les atteintes du LTM car celle-ci reposerait majoritairement sur un processus de familiarité, supporté par le LTM contro-latéral ou par des régions ipsilatérales extra-LTM (partie latérale du pôle temporal, gyrus fusiforme). En effet, les visages contiennent des attributs individuels uniques qui conduisent à une situation unique d'encodage, lors de laquelle le visage devient familier. Cela pourrait suffire à permettre une reconnaissance mnésique basée sur la familiarité (Aly, Knight & Yonelinas, 2010). Au contraire, les mots sont familiers avant même le début de l'encodage expérimental, et en conséquence, un sentiment de familiarité ne serait pas suffisant pour permettre la reconnaissance mnésique. En effet, l'individu doit alors décider si le mot lui est familier

parce qu'il vient de l'étudier ou parce qu'il l'a entendu / utilisé préalablement à la situation d'expérience (Aly, Knight & Yonelinas, 2010). Cette explication est corroborée par le fait que la reconnaissance de nouveaux mots non familiers - i.e. non-mots - repose plus sur la recollection que sur la familiarité (Gardiner & Java, 1990), et que les activations hippocampiques – signant la recollection - augmentent lorsque des visages familiers sont utilisés dans des tâches de reconnaissance (Leveroni, Seidenberg, Mayer, Mead, Binder & Rao, 2000 ; Taylor et al., 2009 ; Trinkler, King, Doeller, Rugg & Burgess, 2009). Par ailleurs, Bird et Burgess (2008) ont suggéré que l'hippocampe serait impliqué dans l'activation des associations sémantiques pré-expérimentales avec les mots à encoder qui seront utilisées ensuite pour supporter la recollection. De telles associations sont moins probables avec des visages non familiers, ce qui ne permet pas de supporter la recollection mnésique.

c. Etude de la mémoire en IRMf : Subsequent memory paradigm

i. Principe de l'IRMf

Depuis les années 1990, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est devenue une méthode majeure d'investigation de la cognition. Cette technique évalue l'activité cérébrale régionale en s'appuyant sur le couplage neurovasculaire. Il existe en effet une corrélation entre les variations du débit sanguin cérébral régional (DSCr) et l'activité neuronale d'une même région. En effet, l'activité neuronale est associée à une consommation d'énergie sous forme de dégradation de molécules d'adénosine triphosphate (ATP). Cette activité énergétique est elle-même sous-tendue par une augmentation de l'apport et de la consommation en glucose et en oxygène. Ces substrats énergétiques sont acheminés par le flux sanguin, et celui-ci varie donc en

fonction de la demande énergétique et de l'activité neuronale liée à une activité cognitive. Les principes du couplage neurovasculaire sont présentés dans la figure 1.6.

L'IRMf est une technique non invasive qui utilise la désoxy-hémoglobine comme traceur endogène possédant des propriétés magnétiques spécifiques. Il s'agit en effet d'une molécule paramagnétique du fait de la présence d'un atome de fer dans sa structure : chaque molécule de désoxy-hémoglobine crée une inhomogénéité locale du champ magnétique, mesurée sous la forme d'une faible baisse transitoire du signal.

La mesure des variations du flux sanguin passe par l'enregistrement de la réponse BOLD (Blood Oxygen Level Dependence). En effet, l'activité neuronale associée à une activité cognitive particulière génère dans un premier temps et très localement une augmentation de consommation d'oxygène ; en conséquence, à ce stade précoce, la concentration veineuse locale en désoxy-hémoglobine (hémoglobine déchargée de molécules d'oxygène) augmente et le signal décroît (phénomène d' « initial dip ») ; l'augmentation du DSCr qui apparaît ensuite dépasse largement les besoins énergétiques en oxygène et cette inadéquation entre offre et demande en oxygène engendre cette fois-ci une diminution relative de la concentration veineuse en désoxy-hémoglobine : il s'agit d'une augmentation de signal qui constitue la réponse BOLD. A l'arrêt de l'activité cognitive, le signal décroît en deçà de sa valeur de base (phénomène d' « undershoot ») car il persisterait temporairement une vasodilatation et une surconsommation d'oxygène sans augmentation de débit, étant à l'origine d'une nouvelle augmentation de la concentration relative en désoxy-hémoglobine.

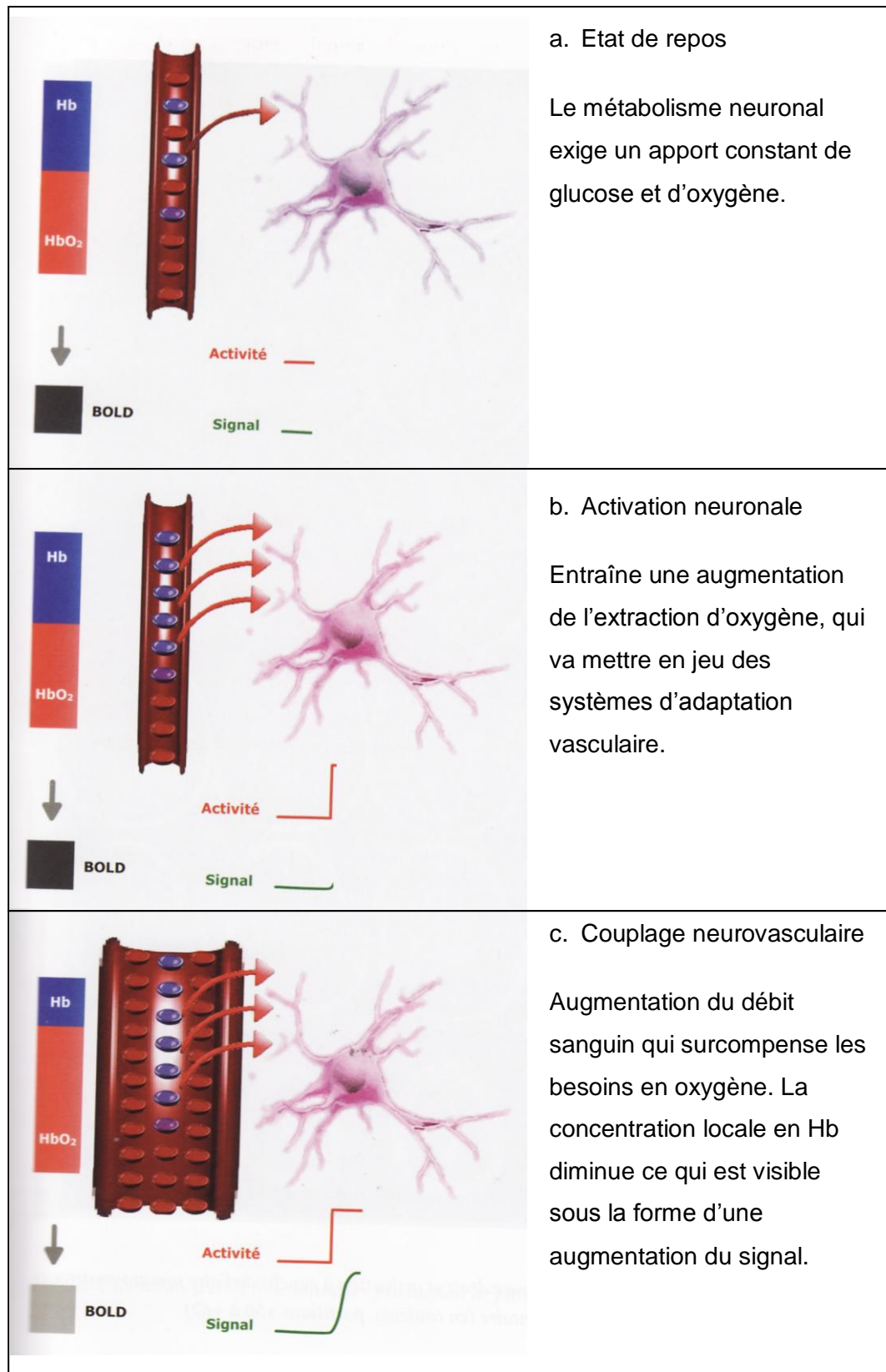


Figure 1.6 : Principes du couplage neurovasculaire. Hb = désoxy-hémoglobine ; HbO₂ = oxy-hémoglobine. D'après Hoa (2007).

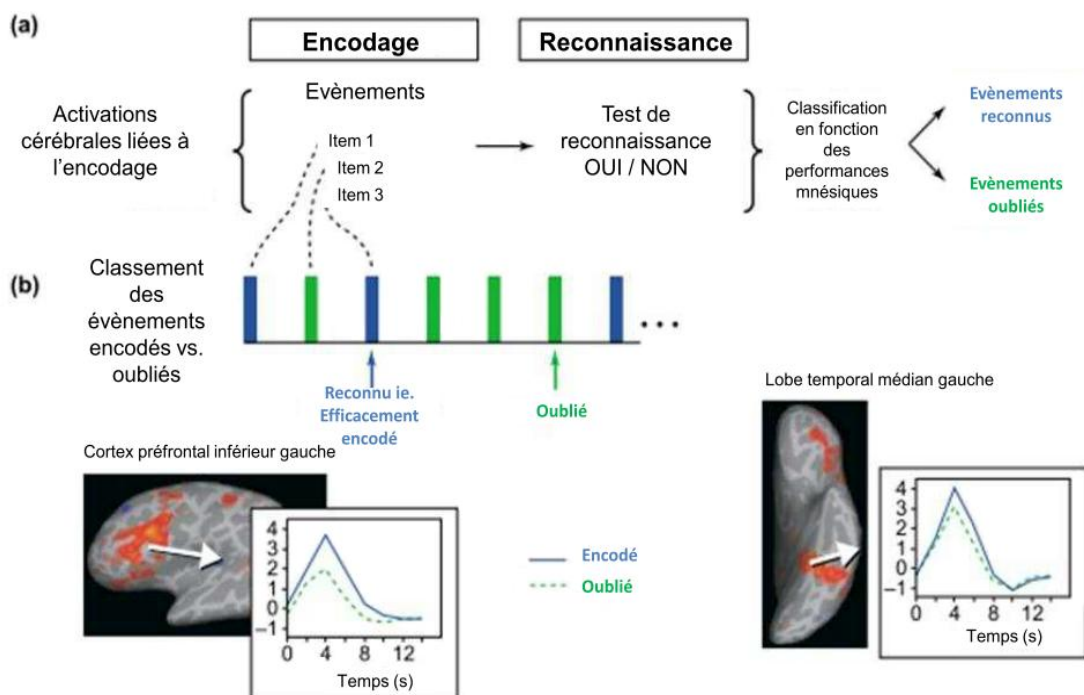
Afin de répondre aux contraintes de résolution temporelle et de sensibilité au signal BOLD, les séquences utilisées en IRMf sont généralement de type écho de gradient en échoplanar ultra-rapide (EG-EPI), avec des matrices de petite taille, et donc une faible résolution spatiale. Les variations du signal BOLD sont très faibles, ce qui nécessite de répéter les acquisitions dans le temps. Par ailleurs, le signal peut être perturbé par de nombreux artefacts de mouvement (mouvement de la tête, battements vasculaires, respiration...) et de susceptibilité magnétique (distorsion et perte de signal aux interfaces avec l'os, l'air ou en post-opératoire). Des pré-traitements rigoureux des images fonctionnelles sont donc nécessaires avant toute analyse d'activation.

Les paradigmes d'activations utilisés en IRMf comportent une tâche d'intérêt et une tâche de référence. Les activations spécifiquement liées à la tâche d'intérêt sont obtenus en lui soustrayant celles liées à la tâche de référence. Le choix d'une tâche de référence pertinente est donc très important mais aussi très délicat car elle doit permettre de faire ressortir ce qui est réellement spécifique de la tâche d'intérêt. Deux types de paradigmes peuvent être utilisés lors d'une investigation en IRMf. Le premier type de paradigme est dit « en bloc » et constitue une alternance entre la tâche d'intérêt et la tâche de référence à intervalles réguliers. Au sein d'un même bloc, les réponses hémodynamiques vont se chevaucher et s'accumuler avant de former un plateau. Le second type de paradigme, en IRMf « événementielle », permet d'enregistrer la réponse cérébrale pendant le traitement d'un stimulus unique présenté brièvement. La sommation des effets des événements permet d'améliorer la puissance statistique. Il devient ainsi possible de suivre l'activité cérébrale événement par événement et de procéder à des analyses plus spécifiques. Les courbes théoriques du signal BOLD sont établies en fonction du type de paradigme et de l'enchaînement des conditions expérimentales dans le temps. Ces courbes prennent en compte le

décalage entre l'activation neuronale et la réponse hémodynamique mesurée et constituent le modèle à la base de l'analyse statistique, qui recherchera les voxels dont la variation de signal est liée au paradigme.

ii. IRMf évènementielle et mémoire

L'utilisation de l'IRMf évènementielle dans l'étude de la mémoire permet de réaliser une analyse individuelle des items présentés en fonction de la performance mnésique selon le paradigme de mémoire subséquente (« Subsequent memory paradigm »), présenté dans la figure 1.7. Il s'agit d'une méthode qui compare l'activité cérébrale induisant un encodage efficace (i.e. lorsque le stimulus présenté forme une



trace mnésique restituée ultérieurement) et celle liée à un oubli. Dans un premier temps, les réponses neurales sont enregistrees en imagerie durant le traitement de différents événements (phase d'encodage) ; puis, la mémoire de ces événements est testée et les événements sont classés en fonction de l'efficacité de l'encodage (item restitué / item oublié) ; enfin, les réponses neurales précédemment enregistrées sont analysées en fonction de cette mémoire subséquente, ce qui permet de révéler les corrélats neuronaux d'un encodage efficace comparé à l'oubli. Cette procédure a pour résultat le calcul d'un index appelé « effet Dm » (pour « Differential neural activity based on Memory ») qui est donc supposé refléter les processus cérébraux d'un encodage réussi, efficace (Paller & Wagner, 2004). Ce type de paradigme permet donc de se passer de tâche de référence, puisque la soustraction se fera entre les événements encodés et oubliés.

5) Développement des capacités mnésiques

a. Comportement

La remémoration consciente d'expériences passées devient meilleure avec l'âge, en atteignant un niveau mature pendant l'adolescence après une émergence tardive de la mémoire épisodique, telle que définie par Tulving, vers 5-6 ans. En effet, les enfants âgés de 4 ans ou moins ne pourraient pas former de souvenirs épisodiques car les événements mémorisés ne pourraient pas être associés à des expériences conscientes de remémoration ; ces jeunes enfants font en revanche appel au sentiment de familiarité qui renvoie à la composante sémantique de la mémoire (Perner & Ruffman, 1995). Cependant, l'utilisation de mesures non verbales de la mémoire épisodique, tel que le paradigme d'imitation induite (« elicited imitation ») a permis de montrer que de très jeunes enfants, dès l'âge de 13 ou 14 mois, sont capables de conserver pendant

plusieurs semaines des souvenirs de situations où ils ont été témoins d'activités telle que la construction d'un jouet (Meltzoff, 1988).

L'amélioration des performances mnésiques dans des tâches de mémoire explicite dépend de facteurs tels que l'utilisation de stratégies mnémoniques, l'efficacité de la mémoire sémantique, qui fournit une base de connaissances élaborées, et la méta-mémoire. Cette amélioration s'expliquerait par l'augmentation de l'efficacité des mécanismes d'encodage et de récupération avec l'âge plutôt que par une variation de la capacité de stockage mnésique au cours du développement (Cycowicz, 2000).

b. Maturation cérébrale

En ce qui concerne la maturation des structures impliquées dans la mémoire déclarative, l'analyse longitudinale de données IRM volumétriques de Giedd et al. (1999) montre que l'évolution du volume de matière grise dans le lobe temporal suivait une trajectoire non linéaire avec un volume maximum atteint vers 16 ans, suivi d'un léger déclin. L'augmentation volumique des structures temporales internes, notamment de l'hippocampe, serait particulièrement marquée jusqu'à l'âge de deux ans (Utsunomiya, Takano, Okazaki & Mitsudome, 2005). Au cours du développement ultérieur, l'augmentation du volume hippocampique serait plus faible (Utsunomiya et al., 2005) et plus marquée chez les adolescents de sexe masculin (Suzuki et al., 2005). Gogtay et collaborateurs (2006) apportent un éclairage plus fin dans une étude longitudinale de 31 participants âgés de 4 à 25 ans. Le volume hippocampique total apparaît globalement stable entre ces deux bornes développementales ; en revanche, des séquences développementales différentes peuvent être décrites selon une ségrégation anatomique plus précise : la partie postérieure de l'hippocampe se caractérise par une augmentation volumique dans cette tranche d'âge alors que le volume de la partie antérieure tend à diminuer avec le temps.

Par ailleurs, la croissance importante des structures préfrontales a également été étudiée. Le rapport entre le volume relatif du PFC et celui de l'ensemble des lobes frontaux double entre la naissance et la fin de l'adolescence, la vitesse de croissance étant maximale au moment des périodes préscolaires et scolaires (Kanemura, Aihara, Aoki, Araki & Nakazawa, 2003).

c. Imagerie fonctionnelle

A ce jour, il existe encore peu d'études en neuro-imagerie de la mémoire chez l'enfant. Des études en potentiels évoqués ont examiné les contributions relatives des processus de familiarité et de recollection chez l'enfant d'âge scolaire et l'adolescent (Czernochowski, Mecklinger, Johansson & Brinkman, 2005 ; Friedman, de Chastelaine, Nessler & Malcom, 2010). A l'instar des adultes, les plus jeunes recrutent des régions frontales médianes en lien avec les processus de familiarité lors de la reconnaissance d'items. Cependant, un effet massif de la reconnaissance dans les régions du LTM signe un recours prédominant au processus de recollection chez les enfants, alors même que le contrôle mnésique n'est pas encore pleinement effectif.

Le recours à l'IRMf a permis d'interroger plus précisément la localisation cérébrale des zones impliquées dans la mémoire au cours du développement. Menon et al. (2005) ont étudié les activations cérébrales associées à l'encodage de scènes visuelles chez 15 adolescents âgés de 11 à 19 ans. Les auteurs observent une diminution de l'activité dans le LTM gauche avec l'âge, en particulier au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal, associée à une augmentation avec l'âge de la connectivité entre le cortex entorhinal et le CPF dorsolatéral gauche. Ces résultats suggèrent que la contribution du CPF à l'encodage augmenterait avec l'âge, au détriment de l'implication du LTM.

Chiu, Schmithorst, Brown, Holland et Dunn (2006) ont proposé le même type d'analyse corrélationnelle en utilisant du matériel verbal (reconnaissance de noms

communs et de phrases) dans deux groupes d'âge (7-8 ans, n=14 et 10-18 ans, n=18). Les activations décrites sont globalement latéralisées à gauche, ce qui va dans le sens d'une spécialisation de l'hémisphère gauche pour la mémoire verbale, tout comme chez l'adulte (e.g. Kelley et al., 1998). Des activations enregistrées lors de l'encodage des noms (tâche de génération de verbes à partir de noms) corrélées avec la reconnaissance subséquente ont été trouvées au niveau du CPF ventral gauche dans les deux groupes. Lors de l'encodage des phrases (écoute d'histoires), l'activité dans le LTM postérieur gauche qui ressort comme est significativement corrélée avec la performance mnésique dans les deux groupes. L'hippocampe gauche et le CPF inférieur gauche seraient également impliqués, mais seulement dans le groupe d'enfants les plus âgés. Cependant, cette étude ne fournit pas de comparaison directe entre les deux groupes d'âge et il est donc difficile de conclure sur les changements développementaux dans les activations rapportées.

Dans ces deux études, le paradigme a été dessiné en bloc, avec une alternance entre une tâche d'intérêt (supposée concerner l'encodage des stimuli) et une tâche contrôle. La question du choix et de la pertinence de cette tâche contrôle est essentielle. Dans l'étude de Chiu et al. (2006), les tâches contrôles (tapping et écoute passive de sons purs) ont été choisies pour contrôler la nature auditive des stimuli mais sont très éloignées des tâches expérimentales (matériel non linguistique). On peut alors se demander si le contraste entre ces deux tâches est réellement spécifique de l'encodage et ne ferait pas apparaître des activations liées à d'autres différences entre les deux conditions. Dans l'étude de Menon et al. (2005) les items de la condition expérimentale sont nouveaux, tandis que les items de la condition contrôle sont répétés plusieurs fois. Il serait alors possible de penser que le contraste entre ces deux conditions ne détermine pas les régions liées à l'encodage mais celles qui répondent à la nouveauté des stimuli.

L'utilisation d'un paradigme d'IRMf événementielle va permettre de neutraliser le problème de la tâche contrôle puisque les contrastes peuvent alors se construire entre les items efficacement encodés et ceux ultérieurement oubliés au sein d'une même tâche expérimentale.

Ofen et al. (2007) se sont ainsi intéressés aux changements développementaux des activations fonctionnelles cérébrales associées à l'encodage efficace de scènes visuelles. Au niveau comportemental, les auteurs ont observé que la performance en reconnaissance mnésique augmentait modérément, mais significativement, de 8 à 24 ans. Cette amélioration des performances était associée à l'augmentation de l'expérience de recollection, tandis que le sentiment de familiarité ne variait pas avec l'âge. Ces résultats comportementaux s'accompagnaient d'une augmentation des activations cérébrales au niveau du CPF dorso-latéral gauche et droit (aires de Brodmann 9 et 46) entre 8 et 24 ans. Ainsi, les activations enregistrées au niveau du cortex préfrontal et qui augmentaient significativement de 8 à 24 ans étaient liées à la fois à des mesures subjectives (jugement R/K) et objectives (mémoire de la source) de remémoration détaillée. Les auteurs ont trouvé un effet de l'encodage efficace au niveau du LTM (hippocampe, cortex entorhinal et CPH) qui restait cependant constant à travers les différents groupes d'âge. L'analyse volumétrique (VBM, Voxel Based Morphometry) additionnelle était concordante avec les données fonctionnelles et montrait une augmentation significative du volume de matière grise au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral mais pas au niveau du lobe temporal médian au cours du développement. Les auteurs ont conclu que l'immaturité du cortex préfrontal limitait la valeur épisodique des souvenirs chez les plus jeunes. Les souvenirs seraient en conséquence subjectivement moins vifs et objectivement moins détaillés chez l'enfant. Cela va dans le sens des données observées en neuropsychologie de l'adulte : des

lésions du cortex préfrontal conduisent à des déficits mnésiques touchant spécifiquement la composante contextuelle des souvenirs épisodiques (Janowsky, Shimamura & Squire, 1989) alors que des lésions du LTM sont à l'origine d'une amnésie plus sévère et globale qui compromet tous les aspects de la mémoire déclarative et non pas sélectivement la mémoire de la source (Knowlton & Squire, 1995).

Ghetti et al. (2010) ont utilisé une tâche d'encodage incident de dessins chez 80 participants de quatre groupes d'âge (8, 10-11, 14 ans et jeunes adultes ; 20 sujets par groupe). L'utilisation d'un encodage incident permet de réduire l'impact des différences de stratégies d'encodage liées au développement (Bjorklund, Dukes & Brown, 2009). Au niveau comportemental, les plus jeunes étaient moins performants que les adolescents de 14 ans et que les adultes pour rappeler les items (reconnaissance) et la couleur de présentation (recollection). Les auteurs ont décrit les bases neuro-fonctionnelles de cette variation développementale au sein du LTM :

- A 8 ans, les activations de l'hippocampe et du CPH bilatéraux sont associées à la reconnaissance et à la recollection ultérieure de façon aspécifique ;
- A 10-11 ans, on retrouve une activation de l'hippocampe latéralisée à gauche à la fois pour la reconnaissance et la recollection ;
- A 14 ans et à l'âge adulte, les activations hippocampique et para-hippocampique bilatérales sont spécifiquement liées à la recollection des détails de l'encodage.

Ces résultats suggèrent que la dissociation fonctionnelle entre processus de familiarité et de recollection au sein du LTM apparaîtrait durant l'enfance. De plus, les activations du groupe des 10-11 ans posent la question d'une possible instabilité temporaire des réseaux à la pré-adolescence, qui sont souvent moins clairement établis

que chez l'enfant plus jeune ou chez l'adulte (Paz-Alonso, Ghetti, Donohu, Goodman & Bunge, 2008).

Concernant le rôle du cortex préfrontal, Ghetti et al. (2010) n'ont pas montré d'augmentation de l'activité dans ces régions avec l'âge. Ces résultats contradictoires par rapport à ceux de Ofen et al. (2007) sont expliqués en termes de différences méthodologiques. En effet, le paradigme de Ofen et al (2007) majorerait le recours aux régions frontales en proposant un encodage intentionnel qui favoriserait l'utilisation de stratégies. Par ailleurs, l'utilisation de scènes visuelles pourrait éliminer des effets subtils liés à l'âge observés lors des activations dans les régions temporales mésiales, puisque l'hippocampe serait particulièrement impliqué dans le traitement des scènes visuelles complexes (e.g. Lee et al., 2005).

De manière complémentaire, Maril et al. (2010) ont réalisé une étude développementale en IRMf de la mémoire épisodique portant cette fois-ci sur des stimuli verbaux. Les activations liées à un encodage efficace de mots ont ainsi été examinées dans deux groupes de 12 enfants et adolescents âgés de 7 à 13 ans et de 14 à 19 ans. Il n'existait pas de corrélation entre les performances comportementales et l'âge ce qui a permis aux auteurs d'étudier les variations dans l'organisation cérébrale, sans la confusion possible avec les capacités cognitives. L'activation liée à un encodage efficace déclinait avec l'âge dans l'hippocampe gauche et les ganglions de la base alors que l'activité dans le CPF n'était pas modulée par l'âge, à l'instar de ce qui était rapporté par Ghetti et al. (2010). Dans une seconde étude, Maril et al. (2011) ont manipulé l'accès aux connaissances sémantiques chez 15 enfants âgés de 8 à 11 ans et 18 adultes lors de l'encodage de mots. Les performances étaient comparables dans les deux groupes, mais les adultes s'appuyaient sur un traitement sémantico-conceptuel impliquant des régions pariétales et frontales tandis que les enfants utilisaient des

régions perceptives plus postérieures lors de l'encodage. A l'inverse de la première étude, Maril et al. (2011) ont mis en évidence un effet Dm dans l'hippocampe postérieur qui n'apparaît pas différent avec l'âge.

En résumé, bien que ces six études en IRMf aient souligné des variations dans les activations du LTM et/ou du PFC liées au développement des capacités mnésiques, des controverses persistent sur la trajectoire de ces modifications fonctionnelles. Selon certains auteurs, la reconnaissance mnésique deviendrait moins dépendante des structures temporales mésiales, tels que l'hippocampe et le CPH (Ghetti et al., 2010 ; Maril et al., 2010 ; Menon et al., 2005), et des ganglions de la base (Maril et al., 2010). A l'inverse, d'autres études ne rapportent pas de différences développementales dans les activations hippocampiques sous-tendant l'encodage (Maril et al., 2011 ; Ofen et al., 2007). De même, en fonction des études, l'implication du CPF serait stable (Maril et al., 2010) ou augmenterait avec le développement (Ghetti et al., 2010; Maril et al., 2011 ; Menon et al., 2005; Ofen et al., 2007) et signerait le recours accru à des stratégies de mémorisation.

6) Epilepsie temporale et mémoire chez l'enfant

L'épilepsie constitue une pathologie chronique dans laquelle une intrication de troubles neurologiques, cognitifs et émotionnels peut être observée. Chez l'enfant, l'étude de l'impact de cette pathologie sur le développement cognitif et émotionnel revêt une importance particulière puisqu'il s'agit de la maladie neurologique la plus fréquente (évaluée à 1/1000 de 0 à 1 an, et 2/1000 avant l'âge de 10 ans). Les épilepsies infantiles affectent un cerveau en cours de maturation et des fonctions en voie d'acquisition et peuvent s'accompagner de dysfonctionnements reflétant parfois une organisation cérébrale atypique (Jambaqué, Bulteau, Kieffer & Dellatolas, 1997). Ainsi,

chez les enfants atteints d'épilepsie, on observe une fréquence plus importante des troubles de l'apprentissage auxquels s'associe un risque notable d'échec scolaire, malgré un niveau d'efficacité intellectuelle généralement dans la norme (une déficience intellectuelle serait présente dans 12 à 14 % des cas). Ces difficultés scolaires sont en relation avec une intrication de variables médicales et psychosociales mais il est également possible de suspecter l'existence de déficits mnésiques pouvant interférer sur le rendement scolaire chez ces enfants (Jambaqué, de Saint Martin, Bulteau & Metz-Lutz, 2001).

Le risque d'une altération mnésique dans le cadre d'une pathologie épileptique est un fait établi chez l'adulte (e.g. Elger, Helmstaedter & Kurthen, 2004). L'étude de Loiseau, Signoret, Strube, Broustet et Dartigues (1982) réalisée dans une population épileptique hétérogène (56 adultes avec épilepsies généralisées ou partielles) a permis d'évaluer les capacités mnésiques dans différentes situations d'apprentissage, de reconnaissance et de rappel d'informations verbales et visuelles. Les auteurs mettent en évidence une lenteur d'apprentissage ainsi qu'un manque de consolidation mnésique chez ces patients. Par ailleurs, les auteurs soulignent que les patients avec épilepsie partielle montrent des déficits prédominant dans la modalité verbale tandis que ceux présentant une épilepsie généralisée idiopathique montrent des perturbations plus marquées de la mémoire visuelle. Parmi les épilepsies focales, l'épilepsie du lobe temporal (ELT), associée à une sclérose hippocampique, est tout particulièrement susceptible d'entraîner une altération plus ou moins sévère du fonctionnement mnésique (Briellmann, Berkovic, Syngieniotis, King & Jackson, 2002). Les données chez l'adulte soulignent le rôle de la durée de l'épilepsie dans la genèse des troubles mnésiques, le risque mnésique étant accru dans le cas d'une apparition précoce de l'ELT (Herman et al., 1995 ; Kälviäinen et al., 1998 ; Lespinet, Bresson, N'Kaoua, Rougier & Claverie,

2002). Par conséquent, il semble essentiel de s'interroger sur l'existence de perturbations mnésiques au cours du développement chez ce type de patients.

Les études concernant les capacités mnésiques chez l'enfant sont moins nombreuses, mais elles mettent en effet en évidence une vulnérabilité particulière des processus mnésiques chez l'enfant atteint d'ELT. Ces études expérimentales montrent globalement que les performances d'enfants avec ELT sont moins satisfaisantes que celles des enfants sains ou présentant un autre type d'épilepsie. Dès 1993, Jambaqué, Dellatolas, Dulac, Ponsot et Signoret ont rapporté un risque d'altération mnésique dès l'enfance en cas d'épilepsie. Les 60 patients droitiers âgés de 7 à 14 ans ne présentant ni retard mental ni retard de langage ont obtenu des scores globalement inférieurs à ceux du groupe contrôle aux épreuves de mémoire épisodique de la Batterie d'Efficiences Mnésiques (BEM 144 ; Signoret, 1991), tant au niveau de la phase d'apprentissage que de la performance en rappel. De plus, les performances mnésiques des patients augmentaient peu avec l'âge, contrairement à celles des sujets sains ; l'écart entre les deux groupes devenait donc plus marqué chez les plus âgés. Les résultats mettent en avant plusieurs profils des performances mnésiques en fonction du type d'épilepsie. Comme les patients adultes de Loiseau et al. (1982), les enfants avec épilepsie généralisée idiopathique étaient moins performants que les enfants sains dans certaines épreuves de mémoire visuelle alors que les enfants avec épilepsie partielle montraient un déficit plus marqué dans les épreuves de mémoire verbale. Les enfants atteints d'ELT bilatérale présentaient les troubles de mémoire les plus sévères. Une infériorité non significative des performances des enfants avec ELT unilatérale par rapport aux épilepsies extra-temporales a également été relevée.

Plus récemment, Nolan et al. (2004) ont confirmé l'existence de déficits mnésiques chez 70 enfants épileptiques âgés de 6 à 18 ans en utilisant des mesures issues du Wide

Range Assessment of Memory and Learning (Sheslow & Adams, 2003) et de la figure de Rey (Rey, 1960). Les auteurs ont rapporté une corrélation négative entre les performances mnésiques et la durée de la maladie chez les enfants avec épilepsie focale. En accord avec Jambaqué et al. (1993), les auteurs observent que les enfants présentant une ELT sont ceux qui obtiennent les moins bonnes performances mnésiques, notamment pour le rappel différé verbal.

7) Chirurgie de l'ELT et mémoire chez l'enfant

Environ 25 à 30 % des épilepsies résistent aux différents médicaments anti-épileptiques disponibles (Bulteau et al., 2008). Les crises restent alors fréquentes (plurihebdomadaires ou même pluriquotidiennes) et il existe des risques concernant le développement psychomoteur et cognitif de même que les apprentissages scolaires et la qualité de vie de l'enfant et de sa famille (Bulteau et al., 2000 ; Soria et al., 2011). Dans le cas d'ELT unilatérale pharmaco-résistante, un traitement chirurgical peut être proposé. Grâce aux progrès combinés des méthodes d'évaluation préchirurgicale de la localisation de la zone épileptogène et des techniques chirurgicales, les taux de guérison sont actuellement semblables à ceux obtenus chez l'adulte (Wyllie et al., 1998). Le contrôle des crises permet une amélioration cognitive, comportementale et de la qualité de vie des enfants (Bulteau et al., 2000). Parmi les différents syndromes épileptiques, les épilepsies partielles symptomatiques sont les plus susceptibles d'être éligibles pour un traitement chirurgical. En effet, ces épilepsies sont caractérisées par la survenue de crises à début focal d'origine lésionnelle. Chez les enfants présentant une ELT symptomatique pharmaco-résistante, les lésions peuvent se limiter à une sclérose hippocampique, une tumeur, une dysplasie corticale ou une ischémie, mais se caractérisent souvent par une « dual pathology » qui associe sclérose hippocampique et autre type de lésion (Bigel & Smith, 2001 ; Clusmann et al., 2004 ; Jambaqué et al.,

2007). Le traitement chirurgical d'une ELT a donc pour objectif la suppression des crises en réalisant l'exérèse de la zone épileptogène. Le plus souvent, la résection comprend le pôle temporal, l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le CPR et l'amygdale, mais peut parfois se limiter à l'exérèse de la lésion. Le taux de suppression des crises dans l'ELT atteint 70% (Jarrar, Buchhalter, Meyer, Sharbrough & Laws, 2002). L'influence de la neuropathologie sous-jacente n'est pas clairement définie puisque certaines études rapportent que les dysplasies corticales engendrent un moins bon pronostic que les scléroses hippocampiques (Gilliam et al., 1997 ; Hamiwka et al., 2005) tandis que d'autres n'ont retrouvé aucun effet pronostic de l'étiologie (Edwards et al., 2000 ; Paolicchi et al., 2000).

Les premières études portant sur le devenir cognitif des patients bénéficiant d'une résection temporale durant l'enfance ont montré un effet positif du traitement chirurgical sur le fonctionnement cognitif et la réussite scolaire (Davidson & Falconer, 1975 ; Lindsay, Ounsted, & Richards, 1984 ; Meyer, Marsh, Laws, & Sharbrough, 1986). Néanmoins, peu d'études ont fourni des observations sur le pronostic mnésique de ces jeunes patients et l'hétérogénéité des groupes pédiatriques et des outils d'évaluation employés a conduit à des résultats parfois contradictoires et difficilement généralisables (Lah, 2004). Certaines études ont ainsi rapporté une stabilité ou une amélioration de la mémoire verbale en post-chirurgie (Kuehn, Keene, Richards, & Ventureyra, 2002 ; Lendt, Helmstaedter & Elger, 1999 ; Robinson et al., 2000) tandis que d'autres ont décrit un affaiblissement de ces performances (Szabo et al., 1998 ; Williams, Griebel, Sharp & Boop, 1998). La mémoire visuospatiale quant à elle, a été parfois décrite comme plus touchée que la mémoire verbale après chirurgie (Lendt, Helmstaedter & Elger, 1999 ; Hepworth & Smith, 2002). Enfin, certaines études n'ont montré aucune différence entre les performances des enfants après résection droite ou

gauche et aucune détérioration mnésique avant ou après chirurgie (Meyer et al., 1986 ; Williams et al., 1998 ; Lendt et al., 1999 ; Robinson et al., 2000) alors que d'autres décrivent une diminution post-opératoire de la mémoire verbale suite à une résection unilatérale gauche (Adams, Beardsworth, Oxbury, Oxbury & Fenwick, 1990). La première grande étude de groupes (Mabbott & Smith, 2003) – qui évaluait 35 enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans, comparables sur le plan des variables médicales, avant et après résection temporale unilatérale – indiquait une absence d'aggravation des troubles mnésiques en post-opératoire sans mettre en évidence d'influence de la spécialisation hémisphérique sur le pattern de performances verbales et non-verbales à l'exception de la reconnaissance mnésique de visages non familiers en cas de résection droite. Beardsworth et Zaidel (1994) avaient souligné cette fragilité de la mémoire des visages en cas d'ELT droite mais mettaient de plus en avant une amélioration de cette capacité en post-opératoire. Par ailleurs, dans le cas d'une résection temporale gauche, une baisse de la mémoire verbale peut être observée trois mois après la chirurgie (Gleissner et al., 2002 ; Gleissner, Sassen, Schramm, Elger & Helmstaedter, 2005). Ces troubles de la mémoire verbale semblent toutefois moins sévères que chez l'adulte et sont décrits comme réversibles puisqu'ils ne sont plus rapportés un an après l'opération. Les résultats suggèrent donc une meilleure capacité de récupération fonctionnelle chez l'enfant, sous-tendue par une plasticité cérébrale plus importante que chez l'adulte (Gleissner et al., 2005). Néanmoins, les résultats concernant le pronostic mnésique des enfants opérés sont parfois contradictoires et ont nécessité une approche plus exhaustive et détaillée de la sphère mnésique dans des groupes homogènes de patients.

A ce titre, Jambaqué et al. (2007) ont étudié le devenir cognitif et mnésique d'un groupe homogène de 20 patients droitiers âgés de 7 à 14 ans, présentant une ELT unilatérale lésionnelle pharmaco-résistante. Tous les sujets ont bénéficié d'une résection

temporale antérieure et mésiale (RTAM), et, au moment de l'évaluation, tous étaient libres de crises. Avant l'opération chirurgicale, les enfants présentaient tous un QI dans la norme (≥ 80). L'évaluation neuropsychologique comprenait des tâches de mémoire épisodique verbales et non verbales (Batterie d'efficiences mnésiques ; Signoret, 1991 et figure de Rey ; Rey, 1960), des épreuves de mémoire proches de la vie quotidienne (Rivermead Behavioral Memory Test ; Wilson, Ivani-Chalian, Besag & Bryant, 1993) et des mesures de la mémoire sémantique. En premier lieu, les auteurs ont rapporté un effet bénéfique de l'intervention chirurgicale sur les performances en mémoire verbale, en dénomination ainsi que sur les tâches attentionnelles et de mémoire de travail, ce qui confirme l'évolution cognitive satisfaisante qui suit le contrôle complet des crises. Plus spécifiquement, les résultats des tests de mémoire épisodique indiquaient que la plupart des enfants ELT gauche ou droite présentaient des déficits mnésiques dépendants du matériel, et que l'effet matériel-spécifique s'avérait plus marqué après l'intervention chirurgicale : les enfants avec RTAM-D étaient moins performants lors de la mémorisation de matériel visuo-spatial alors que les performances des enfants avec résection temporale gauche étaient déficitaires lors de la mémorisation de matériel verbal. Un effet de la tâche s'ajoutait à l'influence de la nature du matériel : le rappel d'une entité structurée (figure complexe, histoire) était plus difficile après une RTAM-G. En outre, les auteurs ont décrit des limitations mnésiques non négligeables dans les activités de la vie quotidienne (rappel d'un itinéraire ou d'un rendez-vous). Concernant l'impact de l'âge de début des crises, les résultats étaient en faveur de l'existence d'un effet délétère d'un âge de début plus précoce de l'épilepsie sur le développement des capacités non verbales et perceptives, puisque les enfants ayant présenté une ELT plus précoce rencontraient plus de difficultés lors de la copie d'une figure complexe. De plus, une amélioration significative du QI verbal était observée en association avec une

chirurgie précoce, ce qui suggère l'existence d'un meilleur potentiel de récupération verbale chez le jeune enfant. En revanche, les auteurs ont souligné le risque particulier pour le développement des connaissances sémantiques portant sur les mots chez les patients les plus jeunes.

Récemment, l'équipe de Vargha-Khadem (Cormack, Vargah-Khadem, Wood, Cross & Baldeweg, 2011) a souligné l'influence de l'étiologie lésionnelle sur les dysfonctionnements mnésiques dans l'ELT unilatérale chez l'enfant. Les auteurs ont en effet montré que les enfants présentant une sclérose hippocampique étaient plus en difficulté que ceux atteints d'une tumeur dysembryoplastique neuro-épithéliale (DNET) lors de l'épreuve de rappel différé d'histoire ou d'apprentissage de paires de mots, quelle que soit la latéralité de l'atteinte.

En résumé, ces études suggèrent qu'il existe une fragilité particulière du fonctionnement mnésique chez les enfants présentant une ELT. La nature des déficits dépend du type de matériel et de la latéralité de l'atteinte, mais également de l'étiologie lésionnelle. En cas d'ELT pharmaco-résistante, la chirurgie tend à améliorer le pronostic cognitif et mnésique des enfants. Les résultats rapportés par l'équipe de Jambaqué (Jambaqué et al., 1993 ; Jambaqué et al., 2007) incitent par ailleurs à veiller à l'homogénéité des échantillons et des évaluations et à prendre en compte des facteurs concernant la maladie, tels que l'âge de début, la durée de la maladie, la présence d'un traitement anti-épileptique et l'âge au moment d'une éventuelle chirurgie.

8) Effets des lésions précoces : études chez l'animal

Si l'homogénéité des groupes pédiatriques en termes de lésion cérébrale est parfois difficile à atteindre, les études lésionnelles chez le primate permettent d'analyser les effets développementaux de lésions circonscrites et datées dans le temps.

Les études lésionnelles chez le singe ont ainsi décrit des effets mnésiques dépendants de la localisation d'une atteinte temporale précoce : les lésions temporales internes conduisent à un déficit mnésique sévère et permanent tandis que des lésions du cortex temporal inférieur produisent des déficits transitoires (Málková, Mishkin & Bachevalier, 1995). Par ailleurs ces études ont permis de montrer que les capacités mnésiques se développent différemment en fonction du processus considéré. En effet, la reconnaissance basée sur la familiarité est efficiente dès les premiers mois de vie alors que le processus de recollection suit une maturation sur plusieurs années (Bavachelier & Vargha-Khadem, 2005).

II – Le traitement émotionnel

Le traitement des stimuli émotionnels sera envisagé en considérant tout d’abord les expressions faciales émotionnelles. Nous décrirons par la suite les bases cérébrales et la mise en place du traitement des émotions au cours du développement.

1) Le visage : un stimulus privilégié

a. Les émotions primaires et leur expression faciale

L’étude du traitement de l’information émotionnelle peut être réalisée à partir de stimuli aussi divers que la présentation d’images émotionnelles (e.g. Cahill, 1999 ; Taylor et al., 1998), la projection de films vidéos (e.g. Lane, Raiman, Ahern, Schwartz & Davidson, 1998), la lecture d’histoires (e.g. Cahill & McGaugh, 1998) ou la présentation d’expressions faciales (e.g. Boucsein, Weniger, Murrscyh, Steinhoff & Irle, 2001). L’expression faciale fournit des informations pertinentes sur les émotions des individus, et elle participe à la coordination des interactions interindividuelles en permettant de communiquer les émotions (Keltner Ekman, Gonzaga & Beer, 2003). Le traitement de l’identité et celui de l’expression émotionnelle d’un visage sont supposés indépendants et reposent sur des mécanismes holistiques (Bruce & Young, 1986). Dès 1872, Darwin postule l’universalité de l’interprétation des expressions émotionnelles faciales en remarquant la similitude des expressions corporelles produites lors d’émotions, notamment celles de la face, chez tous les êtres humains. Les mêmes expressions se retrouvent également chez les aveugles de naissance, qui n’ont pas eu l’occasion d’apprendre les mouvements musculaires en regardant les autres, et chez les enfants trop jeunes pour avoir eu le temps de les acquérir par imitation.

Les expressions faciales universelles permettent de définir des émotions – considérées innées – et parfois dites « de base ». Ces émotions primaires ont été mises en évidence grâce à des études inter-culturelles par divers auteurs :

- Sylvan Tomkins (1962), puis Carroll Izard (1977) ont postulé l'existence de huit émotions primaires représentant des réponses innées, typiques, contrôlées par des systèmes cérébraux bien établis : la surprise, l'intérêt, la joie, la fureur, la peur, le dégoût, la honte et l'angoisse ;
- Paul Ekman (1984) a réduit le nombre des émotions primaires à six : la surprise, la joie, la peur, la colère, le dégoût et la tristesse. Ainsi, la constitution d'un ensemble de photographies lui a permis de développer un test de reconnaissance des émotions faciales (Pictures of Facial Affect, Ekman & Friesen, 1976). Ce test, qui comporte des références normatives chez l'adulte, est utilisé par les neuropsychologues pour détecter des déficits de reconnaissance des émotions chez les adultes cérébro-lésés (cf. figure 1.8).



Figure 1.8 : Exemples de visages émotionnels issus du test d'Ekman (Pictures of Facial Affect, Ekman & Friesen, 1976). (a) Colère ; (b) Peur ; (c) Dégoût ; (d) Surprise ; (e) Joie ; (f) Tristesse.

Ekman et Friesen (1978) ont par ailleurs mis au point un système de codage basé sur l'anatomie des visages pour coter les expressions faciales de manière valide et consensuelle. Enfin, le visage constitue par ailleurs en soi un stimulus hautement social. Ainsi, les patients adultes avec épilepsie ou résection temporale rencontrent des difficultés à la fois dans l'identification des expressions faciales émotionnelles et dans le domaine de la cognition sociale (Gawryluk & McGlone, 2007; Walpole, Isaac & Reynders, 2008).

b. Peur et amygdale

Les données de la littérature indiquent une réponse préférentielle de l'amygdale aux expressions faciales de peur par rapport aux autres expressions (Adolphs, 2008 ; Moris et al., 1996 ; Phillips et al., 1997 ; Whalen et al., 1998). Parallèlement, les patients présentant une lésion de l'amygdale peuvent être gênés dans l'expression ou l'identification de la peur sur le visage d'autrui (Adolphs, Tranel, Damasio & Damasio, 1995). Toutefois, la peur est généralement exprimée d'une façon plus intense que les autres expressions. En conséquence, il est possible que l'amygdale ne soit non pas sensible à la peur en elle-même mais aux stimuli émotionnellement intenses (Kim, Somerville, Johnstone, Alexander & Whalen, 2003). En effet, lorsque l'intensité des visages émotionnels est contrôlée, l'amygdale répond également aux expressions positives (Hamann, 2001 ; Hamann, Ely, Grafton & Kilts, 1999 ; Hamann, Ely, Hoffman & Kilts, 2002 ; Hamann et Mao, 2002).

2) Données en imagerie fonctionnelle

a. Expressions faciales émotionnelles

Fusar-Poli et collaborateurs (2009) se sont proposé d'établir un atlas fonctionnel du traitement des expressions faciales émotionnelles grâce à la méta-analyse de 105 études

en IRMf. Le traitement des stimuli « visages » comparé à une tâche de référence, en dehors de toute considération émotionnelle, est associé à des activations de régions visuelles (gyrus fusiforme, gyri occipitaux moyen et inférieur, gyrus lingual), limbiques (amygdale, CPH, cortex cingulaire postérieur), temporo-pariétales (lobule pariétal inférieur, gyrus temporal moyen, insula), préfrontales (gyrus frontal moyen), sous-corticales (putamen) et cérébelleuses.

Si l'on compare chaque expression à la neutralité (cf. figure 1.9), le traitement de l'expression faciale de peur impliquerait l'amygdale bilatérale, le gyrus fusiforme gauche et le gyrus frontal médian droit ; la traitement de la joie impliquerait également l'amygdale bilatérale, ainsi que le gyrus fusiforme gauche et le cortex cingulaire antérieur droit ; le traitement des visages tristes engendrerait des activations au niveau de l'amygdale droite et du gyrus lingual gauche ; le traitement de la colère serait liée à l'insula gauche et au gyrus occipital inférieur droit ; enfin, le traitement du dégoût serait associé à l'insula bilatérale, au thalamus droit et au gyrus fusiforme droit. Ainsi, une implication de l'amygdale est trouvée pour la peur, la joie et la tristesse, de façon plus marquée pour la peur. L'insula serait plus spécifique de la colère et du dégoût. Des activations du cortex visuel et du cervelet se retrouvent par ailleurs pour toutes les expressions faciales.

En outre, une différence développementale apparaît dans cette méta-analyse : les jeunes de moins de 20 ans montrent plus d'activations de la partie occipitale du gyrus fusiforme, tandis que les sujets de plus de 20 ans activent relativement plus la partie temporale du gyrus fusiforme, ainsi que le cervelet et l'hippocampe gauche en réponse à des visages émotionnels.

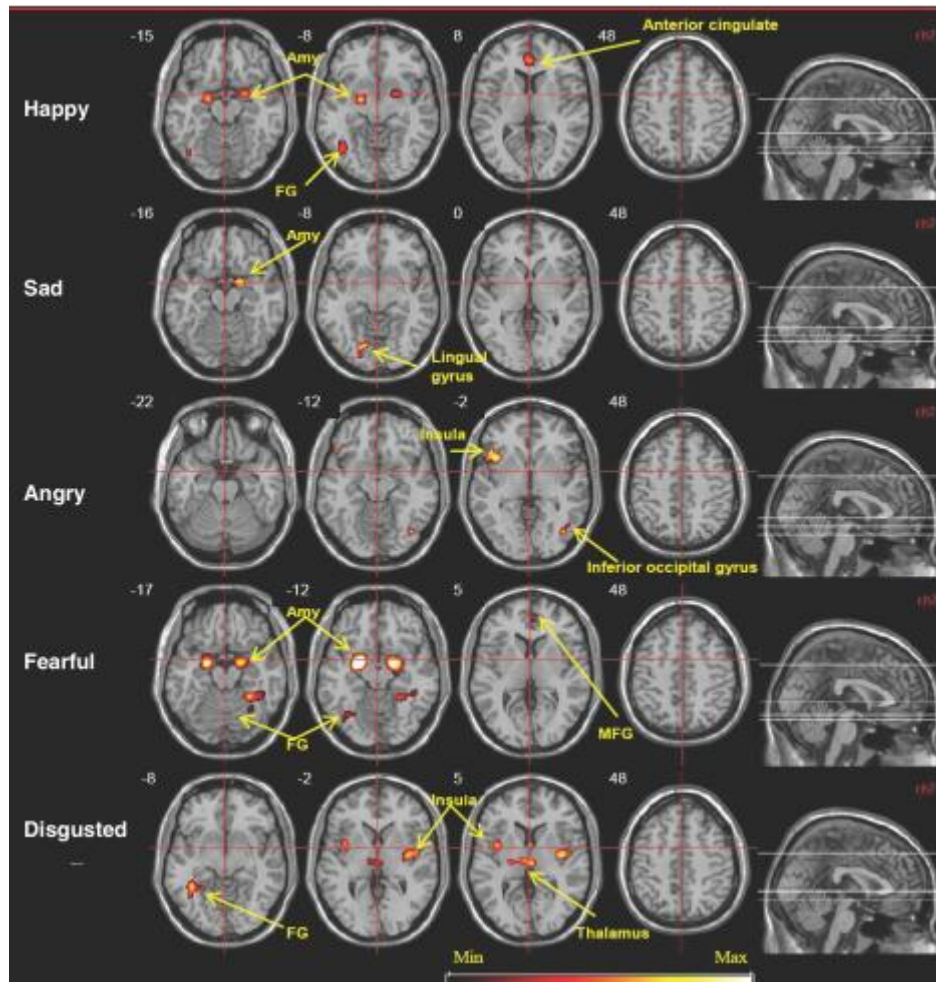


Figure 1.9 : Cartes des activations associées aux expressions faciales de joie, tristesse, colère, peur et dégoût comparées à la neutralité ($p < .001$). Amy = amygdale ; FG = gyrus fusiforme ; MFG = gyrus frontal médian

On notera cependant que cette méta-analyse porte sur différentes méthodologies d'analyse IRMf et mélange notamment des analyses sur tout le cerveau et par région d'intérêt.

b. Matériel verbal émotionnel

Une étude en neuroimagerie utilisant à la fois des mots positifs, négatifs et neutres a montré que l'évaluation des mots à connotation émotionnelle s'associait à une activation bilatérale du cingulum postérieur en comparaison avec l'évaluation des mots neutres (Maddock, Garrett & Buonocore, 2003). De même, l'amygdale droite est le

siège d'activations plus marquées pour les mots émotionnels (en particulier négatifs) que neutres, comme cela a été décrit avec des visages. En revanche, des activations additionnelles spécifiques au matériel verbal sont trouvées au niveau du cingulum subgéniculé.

c. Réseau anatomique de l'amygdale

Comme le soulignent les études d'imagerie fonctionnelle précédemment évoquées, le rôle de l'amygdale apparaît essentiel dans la circuiterie du traitement émotionnel, mais cette structure n'agit pas de manière isolée. Les connexions anatomiques de l'amygdale ont été largement étudiées chez le macaque, donnant lieu à des bases de données solides (www.cocomac.org). Stein et al. (2007) ont validé un réseau de connectivité de l'amygdale chez l'homme en utilisant la méthodologie d'analyse de chemin (« path analysis ») afin d'identifier des interactions directionnelles lors d'une tâche de jugement perceptif de visages exprimant la peur ou la colère. L'amygdale est au centre d'un réseau illustré sur la figure 1.10 comprenant le CPH, le

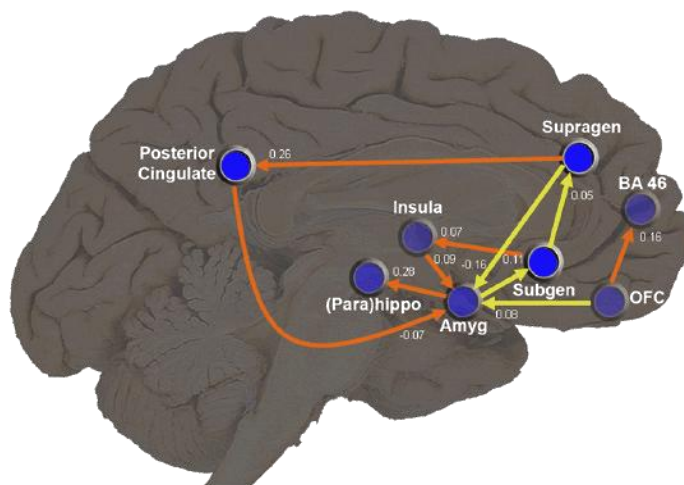


Figure 1.10 : Réseau de connectivité de l'amygdale. Issu de Stein et al. (2007). OFC = cortex orbito-frontal, Amyg = Amygdale, hippo = Hippocampe, Subgen = Cingulum Subgéniculé, Supra gen = Cingulum Supragéniculé.

cortex cingulaire subgéniculé, le cortex orbito-frontal, le cingulaire postérieur, l'insula et le cingulaire supragéniculé. Les chemins les plus robustes vont de l'amygdale vers le CPH, du cortex cingulaire postérieur vers l'amygdale et de la partie supragéniculée du cingulum vers sa partie postérieure.

3) Données développementales

a. Développement normal

Dès 4 mois, les nourrissons sont capables de discriminer les expressions faciales de joie, peur, colère et surprise (Caron, Caron & McLean, 1988 ; Ludeman & Nelson, 1988 ; Nelson, 1987 ; Serrano, Iglesias & Loeches, 1992). Cependant, la capacité à décoder les expressions faciales se développe et s'affine entre 3 et 9 ans, à mesure que l'enfant est confronté à des situations d'interaction sociale (Boyatzis, Chazan & Ting, 1993; Camras & Allison, 1985).

Herba et Phillips (2004) ont décrit les relations entre le développement des capacités de traitement émotionnel et le développement des systèmes neuraux associés en réalisant une synthèse de plusieurs travaux. Les auteurs ont ainsi mis en évidence une trajectoire développementale de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles caractérisée par un développement graduel et continu des performances en fonction de l'âge de l'enfant. De plus, il n'existerait pas d'âge spécifique d'émergence des capacités ou de stade de développement. Avec l'âge par ailleurs, les enfants se montreraient de plus en plus aptes à prendre en compte les indices situationnels ainsi que leurs propres états émotionnels. De même, Golouboff, Jambaqué et Fiori (Thèse non publiée, 2007) ont montré que la capacité à identifier les émotions faciales s'affine jusqu'à l'adolescence. Cette étude examine le développement de l'identification des émotions dans un large échantillon de sujets âgés de 5 à 15 ans en

utilisant la même tâche et les mêmes stimuli, et a démontré que les émotions négatives étaient plus difficiles à identifier que la joie et la neutralité, à l'exception de la peur. Celle-ci occuperait une position spéciale parmi les émotions à valence négative mais son identification resterait moins aisée que celle de la joie. En outre, des auteurs ont montré grâce aux potentiels évoqués en EEG que des enfants de 10 ans activaient des régions cérébrales similaires à celles mises en évidence chez l'adulte en dans une tâche de traitement implicite des visages émotionnels (Lobaugh, Gibson & Taylor, 2006). De plus, les résultats indiquent que ces enfants activent des réseaux spécifiques en fonction des émotions faciales, d'une manière comparable à celle observée chez l'adulte.

En neuroimagerie, une première étude conduite dans un petit échantillon d'hommes adultes ($n=6$) et de jeunes garçons ($n=6$, âge moyen 11 ans \pm 2,4 ans) révèle une différence développementale dans les réponses de l'amygdale aux visages émotionnels et neutres : les enfants montrent une activité plus importante pour les visages neutres que pour les expressions de peur alors que c'est l'inverse chez les adultes (Thomas et al., 2001b). L'implication de l'amygdale dans le traitement des expressions faciales émotionnelles semble donc au centre des interrogations concernant l'aspect développemental.

Yurgelund-Tood et Killgore (2006) ont examiné la corrélation entre l'âge et l'activité cérébrale associée à l'observation passive de visages exprimant la joie ou la peur dans un groupe de 16 enfants âgés de 8 à 15 ans. Pour les visages exprimant la peur, si l'activité au niveau du CPF augmentait avec l'âge, en revanche, l'activité au niveau de l'amygdale était toujours forte, ce qui va dans le sens de plusieurs études précédentes (Baird et al., 1999 ; Killgore, Oki & Yurgelun Todd, 2001). Aucune variation significative de l'activité liée à l'observation des visages joyeux n'a cependant été mise en évidence.

Plus récemment, Passarotti, Sweeney et Pavuluri (2009) ont comparé les activations cérébrales chez 10 adultes (âge moyen : 30 ans \pm 6 ans) et 10 adolescents (âge moyen 14 ans \pm 2 ans) lors d'une tâche incidente de traitement de visages exprimant la joie ou la colère. Les résultats suggèrent que le développement se caractérise par un contrôle grandissant des régions préfrontales sur les structures para-limbiques (amygdale, CPH) dédiées au traitement émotionnel automatique. Toutefois, la construction de la tâche et les analyses conduites n'ont pas permis de contraster les activations cérébrales en fonction de l'expression (joie vs. colère). Guyer et al. (2008) décrivent également ce « lâcher-prise » des régions para-limbiques avec le développement en se focalisant sur l'expression faciale de peur. Les auteurs ont analysé les activations plus marquées pour des visages exprimant la peur que pour des visages neutres dans des régions d'intérêt préfrontales et para-limbiques et ont évalué la connectivité de l'amygdale avec les autres régions par des mesures corrélationnelles. Les résultats suggèrent que la maturation est associée à une diminution de l'implication de l'amygdale et du gyrus fusiforme et en parallèle à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre amygdale et hippocampe.

En résumé, le traitement des expressions faciales émotionnelles se développe précocement et évolue de manière progressive. Les réseaux cérébraux impliqués sont proches de ceux observés chez l'adulte et mettent principalement en jeu l'amygdale. La maturation de ces réseaux passe par un contrôle croissant des structures pré-frontales sur les structures limbiques.

b. Développement pathologique : études en neuropsychologie

Concernant l'impact de l'épilepsie sur le développement de la capacité à traiter des stimuli émotionnels, une première étude a cherché à déterminer s'il existait une période critique dans l'établissement du circuit neuronal impliqué dans l'identification des

expressions faciales émotionnelles (Meletti et al., 2003). Les auteurs ont comparé les performances de patients adultes présentant une ELT associée (n=33) ou non à une sclérose hippocampique (n=30), de patients atteints d'épilepsie extra-temporale (n=33) et de sujets volontaires sains (n=50). Les résultats indiquent que les patients avec une sclérose latéralisée à droite présentent un déficit de l'identification des expressions faciales émotionnelles comparativement à l'ensemble des autres groupes de patients avec épilepsie focale symptomatique pharmaco-résistante, et ceci de façon plus marquée pour les expressions de peur et à un moindre degré pour les expressions de tristesse et de dégoût. Néanmoins, les données ne permettent pas de mesurer la contribution respective des lésions de l'amygdale et de l'hippocampe dans ce déficit. Enfin, les auteurs précisent que la présence de convulsions fébriles ou de crises précoces est fortement corrélée avec la sévérité du déficit d'identification d'expressions faciales émotionnelles. La précocité de la pathologie est donc un facteur crucial de la sévérité du déficit : si une lésion structurelle ou fonctionnelle advient après l'âge de 5 ans, aucun déficit significatif n'est rapporté. Plus récemment, Hlobil, Rathore, Alexander, Sarma et Radhakrishnan (2008) ont confirmé que les patients adultes ayant subi une lésion du LTM droit avant l'âge de 6 ans étaient gênés pour identifier les expressions faciales de peur, mais que ce déficit n'était pas renforcé après une résection temporale. Ces données contrastent avec la notion de plasticité cérébrale précoce et confirment que la pathologie épileptique affecte fortement les capacités de réorganisation cérébrale fonctionnelle inter et intra-hémisphériques (Chugani, Muller & Chugani, 1996).

Golouboff et al, (2008) ont été les premiers à étendre l'exploration de l'identification des expressions faciales émotionnelles chez l'enfant avec atteinte temporale. Les auteurs ont construit un test original de reconnaissance des expressions

faciales émotionnelles pour enfants (le TREFE) qu'ils ont administré à 29 patients âgés de 8 à 16 ans. Les auteurs ont mis en évidence une altération du traitement des expressions faciales émotionnelles dès l'enfance, en cas d'ELT unilatérale active ou de RTAM unilatérale. En particulier, les jeunes patients avec atteinte droite étaient déficitaires pour reconnaître le dégoût, tandis qu'en cas d'atteinte gauche, les difficultés concernaient la peur et la neutralité. Les analyses ont en fait révélé un âge de début de la maladie plus précoce dans le groupe avec atteinte gauche, ce qui renforce l'idée d'une vulnérabilité du développement du traitement de l'expression faciale de peur dans les premières années de vie.

Globalement, les résultats de ces études sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle les structures du LTM sont primitivement impliquées dans le décodage et l'identification des expressions négatives ou dans l'élaboration des expressions faciales associées au retrait ou à l'évitement (peur, tristesse et dégoût ; Anderson, Spencer, Fulbright & Phelps, 2000).

L'altération du traitement des expressions faciales émotionnelles a également été démontré chez des patients pédiatriques présentant des troubles anxieux ou bipolaires (Brotman et al., 2008 ; Getz, Shear & Strakowski, 2003) ou un trouble envahissant du développement (e.g. Batty, Meaux, Wittemeyer, Rogé & Taylor, 2011). Comme dans le cas de l'ELT, ces difficultés seraient liées à un dysfonctionnement de l'amygdale (Brotman et al., 2010 ; Pavuluri, O'Connor, Harral & Sweeney, 2007 ; Thomas et al., 2001b).

c. Effets des lésions précoces: études chez l'animal

Les études lésionnelles chez le primate non humain ont permis d'effectuer une comparaison directe entre les effets des lésions néonatales et les atteintes plus tardives sur les capacités socio-émotionnelles des sujets. Les singes dont on a lésé précocement

le LTM montrent des perturbations socio-émotionnelles, plus marquées à l'évaluation à 6 mois qu'à 2 mois d'âge de vie (Bachevalier, Málková & Mishkin, 2001). Par ailleurs, une résection sélective de l'hippocampe et de l'amygdale entraîne des déficits socio-émotionnels plus sévères et persistants que dans le cas d'une lésion du cortex temporal inférieur (Málková, Mishkin, Suomi & Bachevalier, 2010). En revanche, une atteinte réalisée à l'âge adulte produit des effets moins délétères (Málková et al., 2010). Ces études confirment que l'intégrité des structures temporelles internes est essentielle pour la mise en place et le développement des habiletés socio-émotionnelles et qu'une prise en charge par d'autres structures cérébrales est peu envisageable en cas d'atteinte précoce.

III – Influence de l'émotion sur la mémoire chez l'adulte

Nous avons précédemment évoqué les bases cérébrales et le développement du fonctionnement mnésique et du traitement des émotions. Dans cette troisième partie, l'impact de l'émotion sur la mémoire sera abordé d'un point de vue comportemental et cérébral chez l'adulte, afin d'introduire notre contribution centrée sur le développement.

1) Aspects comportementaux

a. Etudes expérimentales de l'influence des émotions sur la mémoire

Un des exemples les plus frappants du lien entre émotions et mémoire est le phénomène des souvenirs flashes – « flashbulb memories ». Le terme a été employé pour la première fois par Brown et Kulik en 1977 et fait référence à un souvenir hautement détaillé et vivace du moment et des circonstances dans lesquels une nouvelle surprenante, importante et émotionnellement chargée a été apprise. Brown et Kulik (1977) définissent six éléments présents dans un souvenir flash : le lieu, l'activité en cours, le moyen d'accès à l'information ou la personne transmettant l'information, le ressenti propre, le ressenti d'autrui et les conséquences. Les déterminants essentiels de la création d'un souvenir flash sont un degré élevé de surprise, des conséquences importantes et une charge émotionnelle importante (Brown & Kulik, 1977). Ce type de souvenirs peut concerner les événements marquants d'une société, tel que l'assassinat du président J.F. Kennedy ou les attentats du 11 septembre 2001 mais également des événements personnels, comme le décès inattendu d'un proche. En 1967, Livingston avait déjà postulé l'existence de ce type de souvenirs :

« I suggest that almost all of you will remember exactly where you were on November 22, 1963, when you heard that President Kennedy had been assassinated. You can probably tell us where you were, with whom, and very likely whether you were sitting, standing, or walking –

almost which foot was forward when your awareness
became manifest. »
In: Livingston, 1967 (p. 576).

Plus généralement, les stimuli possédant une connotation émotionnelle sont mieux mémorisés que les stimuli neutres, ce qui constitue une majoration émotionnelle de la mémoire. Expérimentalement, la majoration émotionnelle des souvenirs a été largement documentée chez l'adulte sain. De nombreuses études ont montré que la reconnaissance mnésique immédiate ou différée de visages exprimant une émotion est meilleure que la reconnaissance de visages neutres (e.g. D'Argembeau & Van der Linden, 2007 ; Gupta & Srinivasan, 2009 ; Sergerie, Lepage & Armony, 2005, 2006, 2007), que les images émotionnelles de l'IAPS (International Affective Pictures System, Lang, Bradley & Cuthberg, 1997) sont mieux mémorisées que les neutres (e.g., Bradley, Greenwald, Petry & Lang, 1992 ; Christianson & Fällman, 1990), que les listes de mots émotionnels sont mieux rappelées ou reconnues que les listes de mots neutres (e.g. Dewhurst & Parry, 2000 ; Ferré, 2003 ; Phelps, LaBar & Spencer, 1997 ; Rubin & Friendly, 1986 ; Snyder & Harrison, 1997) et que le rappel d'histoires émotionnelles est meilleur que celui d'histoires neutres (e.g. Cahill & McGaugh, 1998 ; Christianson & Loftus, 1987 ; Heuer & Reisberg, 1990),

En outre, cet effet de majoration émotionnelle persiste même lorsque le focus attentionnel n'est pas dirigé vers l'émotion exprimée par les visages (D'Argembeau & Van der Linden, 2007) ou les mots à mémoriser (Ferré, 2003 ; Sharot & Phelps, 2004) et lorsque l'intervalle de rétention est court ou plus long (Bankó, Gál & Vidnyánszky, 2009 ; Sharot, Delgado & Phelps, 2004 ; Talmi & McGarry, 2011).

Les études portant sur l'effet de la valence émotionnelle ont en revanche donné lieu à des résultats contradictoires. Certaines ont en effet montré que la mémoire était meilleure pour les visages joyeux que pour les visages exprimant la peur, la tristesse ou

la colère (Charles, Mather & Carstensen, 2003 ; Foa, Gilboa-Schechtman, Amir & Freshman, 2000 ; Gilboa-Schechtman, Erhard-Weiss & Jeczemien, 2002 ; Leigland, Schulz & Janowsky, 2004 ; Ridout, Astell, Reid, Glen & O'Carroll, 2003), alors que d'autres ont montré l'effet inverse (Johansson, Mecklinger, & Treese, 2004; Sergerie, Lepage, & Armony, 2005). Il en va de même pour les stimuli verbaux (Dewhurst & Parry, 2000 ; Phelps, LaBar & Spencer, 1997).

L'intensité émotionnelle peut par ailleurs augmenter l'effet de majoration émotionnelle des souvenirs (Anderson, Yamaguchi, Grabski & Lacka, 2006 ; Phelps, LaBar & Spencer, 1997 ; LaBar & Phelps, 1998 ; Hamann, Ely, Hoffman & Kilts, 2002).

b. Emotion et paradigme R/K

L'approche expérimentale du lien entre mémoire et émotion a donc permis de mettre en évidence une modulation émotionnelle des souvenirs objective et quantifiable. L'expérience subjective lors du souvenir semble en outre jouer un rôle important dans ce lien. En effet, certaines recherches cliniques se sont intéressées aux souvenirs traumatiques, sous formes de flashback, vécus par les vétérans ou les victimes de guerres (Schacter, 1996 ; Witvliet, 1997). La plupart des études empiriques qui se sont penchées sur l'importance de l'expérience subjective lors du souvenir d'évènements émotionnels ont utilisé une méthode d'évaluation subjective du souvenir sur une échelle de vivacité (Conway & Bekerian, 1988 ; Rubin & Kozin, 1984 ; Christianson & Loftus, 1990). Néanmoins, cette méthodologie ne permet pas de déterminer sur quelle base cette évaluation est réalisée : l'expérience subjective est-elle réellement la seule en jeu, ou l'évaluation se base-t-elle sur la certitude de la réponse, sur le détail du souvenir,... ?

En 2000, Ochsner a utilisé le paradigme R/K afin de déterminer de manière plus contrôlée dans quelles conditions les émotions présentées amènent ultérieurement à une expérience de recollection riche et dans quelle mesure les mécanismes de recollection et de familiarité contribuent à la reconnaissance d'un événement émotionnel. Ochsner a utilisé des images neutres et émotionnelles, de valence et d'intensité variables. Les résultats obtenus indiquaient que le sentiment de recollection était augmenté pour les images négatives et d'intensité émotionnelle forte. En revanche, les réponses K étaient plus fréquentes pour les stimuli positifs que pour les stimuli négatifs. Ces observations sont en faveur d'un modèle d'indépendance des processus de recollection et de familiarité, tel que celui défini par Tulving (1985) et les théories « dual process » (Yonelinas, 2002). La supériorité de la recollection associée aux événements négatifs est expliquée en termes d'avantage adaptatif du souvenir des situations négatives dans le but d'un évitement futur de ces situations. En effet, les stimuli positifs ne contiennent pas d'informations pertinentes pour la survie et ne capteront pas l'attention de façon à favoriser l'encodage, à l'inverse des stimuli négatifs. Selon Ochsner, la capacité de recollection est à l'origine de la majoration émotionnelle des souvenirs et la reconnaissance des stimuli positifs est différente de la reconnaissance des stimuli négatifs car dans les deux cas, on observe une contribution distincte des processus de recollection et de familiarité.

En 2003, Kensinger et Corkin ont confirmé les résultats d'Ochsner (2000) en utilisant des mots : lors d'une tâche de reconnaissance, les réponses « remember » étaient plus fréquentes pour des mots négatifs que neutres. Les dimensions d'intensité (arousal) et de valence contribuaient toutes les deux à l'augmentation de la reviviscence pour les souvenirs de mots négatifs.

2) Corrélats neuronaux de la mémoire émotionnelle chez l'adulte

a. Structure et connectivité de l'amygdale et mémoire émotionnelle

L'amygdale est une structure du LTM en forme d'amande et qui a été identifiée au début du 19^{ème} siècle par Burdach (cf. figure 1.11). Parmi l'ensemble des structures cérébrales, l'amygdale semble jouer un rôle central dans la mémoire émotionnelle. En effet, les fonctions de cette structure sont multiples : elle intervient dans l'apprentissage de tâches motivées de manière positive ou négative, dans l'expression de peur inconditionnelle, dans l'identification du contenu émotionnel de stimuli sensoriels et dans certains aspects de la cognition sociale (Paré, Collins & Pelletier, 2002).

Des études chez l'animal, ont permis de faire émerger quatre concepts-clés (McGaugh, 2000, 2004) :

- L'amygdale constitue le chef d'orchestre principal de la mémoire émotionnelle. Son intégrité est indispensable à la mémorisation de matériel émotionnel ;
- L'amygdale influence la mémoire explicite en modulant l'activité d'autres régions cérébrales impliquées dans les processus de mémorisation ;
- L'activation émotionnelle peut affecter la mémoire explicite via la libération d'hormones du stress, comme l'adrénaline, qui interagissent avec l'amygdale (McGaugh, Castellano & Brioni, 1990) ;
- L'influence de l'activation émotionnelle via l'amygdale agit sur les processus de consolidation mnésique au niveau de l'hippocampe.

Chez l'homme, le rôle prééminent de l'amygdale dans l'encodage, la consolidation et la récupération de matériel connoté émotionnellement a également été mis en évidence (McGaugh & Cahill, 2003 ; Murty, Ritchey, Adcock & LaBar, 2010).

L'amygdale est en fait une structure complexe composée d'un groupe de noyaux et de sous-noyaux qui se distinguent entre eux sur le plan de la cytoarchitecture et de la connectivité (Aggleton, 2000). Quatre principales divisions du complexe amygdaloïde peuvent ainsi être définies (cf. figure 1.12) : le noyau latéral (LA), le noyau basal (BA), le noyau central (CE) et le noyau médian cortical (ME) (Ledoux, 2007). D'un point de vue fonctionnel, les études chez le rongeur ont montré que BA serait plus particulièrement impliqué dans le conditionnement de la peur (Sierra-Mercado, Padilla-Coreano & Quirk, 2011) ; LA serait lié à l'apprentissage d'associations entre un stimulus et un affect (Johansen et al., 2010) ; CE serait au carrefour des réponses comportementales aux stimuli potentiellement douloureux (Kalin, Shelton & Davidson 2004) ; et ME serait impliqué dans les associations olfactives et le comportement sexuel (Bian, Yanagawa, Chen & Luo, 2008 ; Lehman, Winans & Powers, 1980). Chez l'humain, peu d'études se sont intéressées aux différentes fonctions des sous-régions amygdaliennes, en raison notamment de limitation techniques. En effet, les noyaux sont difficilement individualisés avec l'imagerie par résonance magnétique standard. En utilisant l'IRMf à haute résolution (voxels de 1.5 mm^3), il est toutefois possible de localiser des clusters d'activation au sein du complexe amygdaloïde avec une précision comparable à celle obtenue chez l'animal. Par exemple, Boll, Gamer, Kalish et Büchel (2011) ont observé que le traitement des expressions faciales émotionnelles entraînait une activation de BA, tandis que ME était engagé quand les sujets liaient les visages émotionnels avec des informations contextuelles.

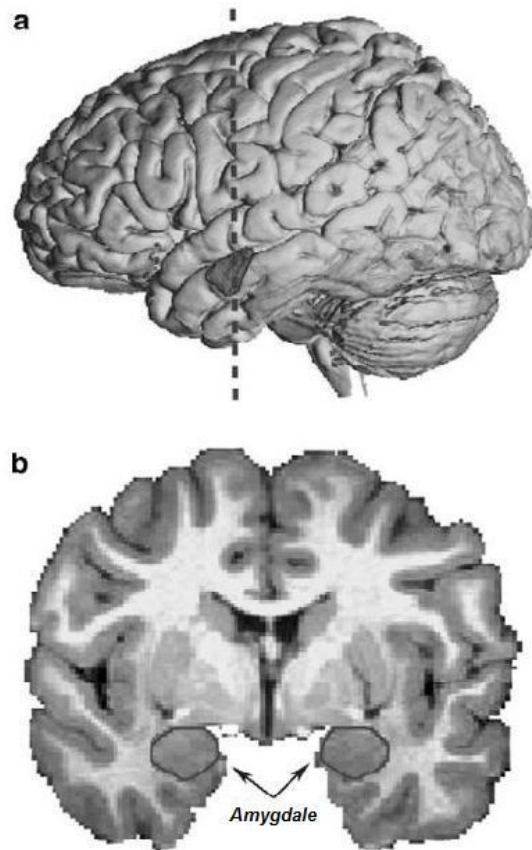


Figure 1.11 : Neuroanatomie de l'amygdale humaine en IRM. (a) Vue latérale d'une reconstruction tridimensionnelle d'une IRM de l'encéphale avec l'amygdale apparaissant en plus foncé (la ligne en pointillés représente la localisation de la coupe en b) et (b) Coupe coronale en IRM faisant apparaître l'amygdale. *D'après Schumann, Bauman & Amaral (2011).*

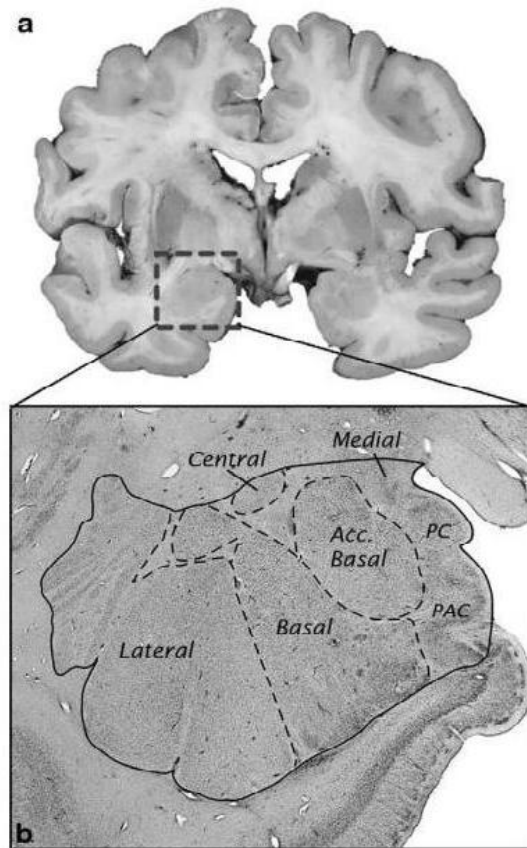


Figure 1.12 : Neuroanatomie post-mortem de l'amygdale humaine. (a) Coupe coronale de l'encéphale (amygdale dans la boîte) et (b) Coupe des noyaux amygdaliens coloré au Nissl. PC = noyau cortical postérieur ; PAC = cortex péri-amygdalien. *D'après Schumann, Bauman & Amaral, (2011).*

D'un point de vue ontogénétique, l'amygdale se développe tôt au cours de la gestation et est déjà bien développée au moment de la naissance mais continue d'augmenter de volume jusqu'à l'âge adulte (Giedd et al., 1996 ; Østby et al., 2009 ; Schumann, 2004). En outre, des anomalies structurelles et/ou fonctionnelles de l'amygdale sont fréquemment retrouvées en cas de troubles neuro-développementaux tels que l'autisme, la phobie sociale ou les troubles bipolaires chez l'enfant (Schumann, Bauman & Amaral, 2011).

Le rôle central de l'amygdale dans la mémoire émotionnelle peut s'expliquer en partie par les nombreuses connexions qu'elle possède avec les structures corticales et sous-corticales impliquées dans la mémoire, la perception, le contrôle du comportement et la régulation homéostatique. L'amygdale reçoit des afférences sensorielles de l'ensemble de modalités visuelles, auditives, olfactives et gustatives (Sah, Faber, Lopez de Armentia & Power, 2003). De plus, CE, ME et LA reçoivent des inputs de l'hypothalamus (Pitkänen, 2000). Les principales connexions efférentes des noyaux

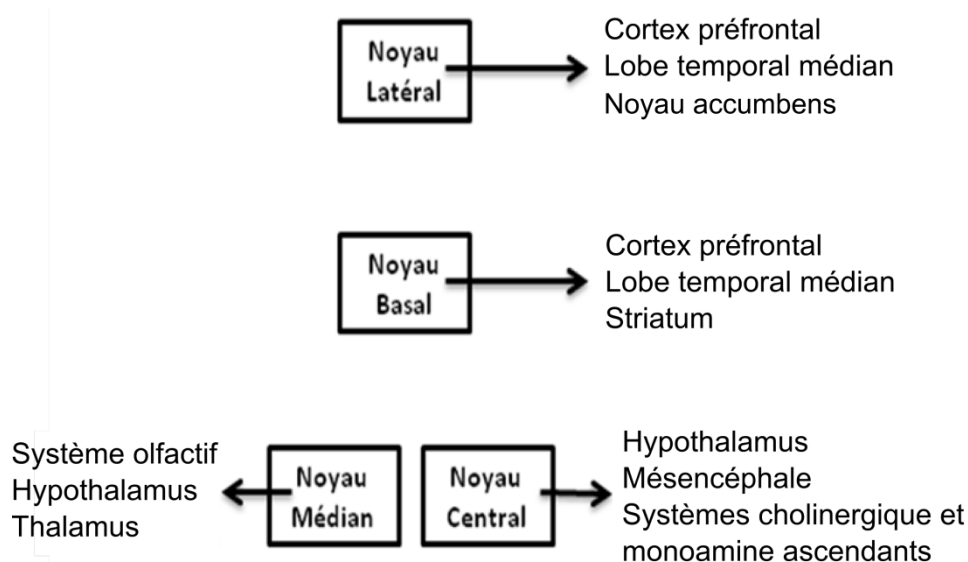


Figure 1.13 : Principales connexions efférentes des noyaux amygdaliens. D'après Sah et al. (2003).

amygdaliens sont présentés dans la figure 1.13. BA et LA projettent tous deux vers des régions préfrontales et mésio-temporales, alors que CM et CE partagent notamment des

connexions vers le diencéphale, CM en particulier projette vers le thalamus. Il existe par ailleurs de nombreuses connexions entre les noyaux amygdaliens (Sah et al., 2003).

Parmi ces noyaux, la partie baso-latérale de l'amygdale (noyaux BA et LA) serait le siège de la modulation émotionnelle de la mémoire (McGaugh, 2004 ; Roozendaal & McGaugh, 2011 pour des revues). En effet, les études chez l'animal ont montré que les hormones du stress activent les récepteurs adrénergiques situés dans l'amygdale baso-latérale, qui serait ensuite capable de moduler l'activité hippocampique lors de la consolidation mnésique (Roozendaal & McGaugh, 2011). Les études chez l'adulte en IMRf ont confirmé le rôle central de l'amygdale baso-latérale lors de l'encodage de stimuli émotionnels (e.g. Dolcos, Labar & Cabeza, 2004 ; Sergerie, Lepage & Armony, 2006). De plus, Paré, Collins et Pelletier (2002) ont étudié les oscillations enregistrées par électro-encéphalogramme (EEG) dans la partie baso-latérale de l'amygdale. Ces ondes représenteraient le substrat physiologique de l'effet modulateur de l'amygdale sur la consolidation des souvenirs émotionnels car elles faciliteraient les interactions entre les sites de stockage du néocortex et le système de mémoire déclarative du LTM.

b. Neuroimagerie fonctionnelle : Etude de l'encodage de stimuli émotionnels

iii. Tests de l'hypothèse de modulation mnésique : Influences fonctionnelles de l'amygdale

Les premières études sur la mémoire émotionnelle utilisant la Tomographie par Emission de Positons (TEP) ont décrit une corrélation entre l'activité de l'amygdale droite pendant la phase d'encodage de films véhiculant une émotion négative et le rappel à long terme de ces films, corrélation qui n'est pas retrouvée avec les films

neutres (Cahill et al., 1996). Cette observation a été également rapportée pour des valences émotionnelles positives (Hamann et al., 1999).

L'implication de l'amygdale dans les processus qui sous-tendent la mémoire émotionnelle ayant été démontrée, les recherches ultérieures ont eu pour but de tester spécifiquement l'existence d'interactions fonctionnelles en faveur de l'hypothèse de modulation mnésique (McGaugh, 2000 ; 2004) : l'effet bénéfique de l'émotion sur la mémoire serait une conséquence de l'influence modulateur de l'amygdale baso-latérale sur les processus d'encodage et de consolidation intervenant dans les structures de la mémoire du LTM, incluant l'hippocampe et les régions parahippocampiques associées (cortex entorhinal, CPR et CPH). Ainsi, en 2003, Kilpatrick et Cahill ont repris le protocole de Cahill et al. (1996) et ont mis en évidence deux voies d'influence de l'amygdale, distinctes selon la valence des stimuli : dans la condition émotionnelle, l'amygdale exerce une modulation sur le gyrus parahippocampique tandis que dans la condition neutre, ils observent une influence excitatrice sur le cingulum parallèlement à un effet inhibiteur sur le CPF dorsolatéral et ventrolatéral.

Cependant, l'utilisation de la TEP possède des inconvénients majeurs (technique invasive nécessitant l'injection de substances radioactives, résolutions spatiales et temporelles limitées) et la généralisation du recours à l'IRMf a permis de faciliter la passation des protocoles et d'augmenter la précision spatiale et temporelle des données recueillies, ce qui a conduit à une multiplication des études en neuroimagerie portant sur la mémoire émotionnelle chez l'adulte. Ainsi, Dolcos, LaBar et Cabeza (2004) ont utilisé un paradigme de mémoire subséquente en IRMf événementielle afin de tester l'hypothèse de modulation mnésique (McGaugh, 2000 ; 2004). Les résultats comportementaux allaient dans le sens d'une majoration émotionnelle des performances mnésiques avec plus d'items émotionnels – quelle que soit la valence – que d'items

neutres reconnus. Concernant les résultats d'imagerie, les auteurs ont montré qu'il existait un effet de l'émotion sur les activations liées à l'encodage efficace dans la région de l'amygdale, essentiellement au niveau baso-latéral. De plus, l'amygdale et le LTM étaient co-activés de manière plus importante lors de l'encodage efficace d'images émotionnelles que lors de l'encodage efficace d'images neutres. Cette corrélation fonctionnelle entre l'amygdale et l'hippocampe se retrouve notamment pour des stimuli intenses (Sommer, Gläzher, Moritz & Büchel, 2008) et sa valeur prédictive de la recollection des souvenirs émotionnels augmenterait avec le temps (Ritchey, Dolcos & Cabeza, 2008).

Peu d'études ont utilisé des visages pour examiner la modulation émotionnelle de la mémoire. Sergerie, Lepage et Armony (2006) ont proposé à 18 sujets d'encoder des visages exprimant la peur, la joie et neutres. Au niveau comportemental, un effet de majoration émotionnelle a été observé mais uniquement pour les visages exprimant la peur. En conséquence, les auteurs ont restreint leurs analyses en IRMf au contraste entre l'effet Dm peur et l'effet Dm neutre et ont trouvé notamment un pic d'activation au niveau de l'amygdale baso-latérale droite.

L'implication centrale de l'amygdale dans la mémoire émotionnelle n'est pas spécifique d'un type de matériel ou de tâche. Son rôle essentiel de modulation a récemment été confirmé dans une méta-analyse de 16 études en IRMf qui rapportent systématiquement un engagement de l'amygdale dans l'encodage de stimuli émotionnels (Murty et al., 2010). Par ailleurs, cette méta-analyse interpelle sur l'absence d'effet de latéralisation de l'activité amygdalienne liée à la mémoire émotionnelle.

iv. Implication des autres structures cérébrales

La modulation émotionnelle des souvenirs repose sur l'amygdale mais également sur les connexions que l'amygdale entretient avec de nombreuses structures. En conséquence, il est possible de décrire un large réseau fonctionnel impliqué dans la rétention de souvenirs émotionnels (LaBar & Cabeza, 2006).

- *Les structures de la mémoire : LTM et CPF*

Le LTM est une partie essentielle du réseau de la mémoire émotionnelle : l'index Dm associé aux items émotionnels est supérieur à celui associé aux items neutres dans ces structures (Dolcos, LaBar & Cabeza, 2004). Un découpage fonctionnel plus fin à l'intérieur des régions temporales a été proposé (Dolcos, LaBar & Cabeza, 2004). Le lobe temporal médian antérieur (tête de l'hippocampe et cortex enthorinal) est plus sensible à l'effet de l'émotion sur la mémoire, et le lobe temporal postérieur (queue de l'hippocampe et CPH), montre un effet Dm plus important pour les stimuli neutres (cf. figure 1.14). Cette double dissociation est cohérente avec plusieurs modèles explicatifs. En premier lieu, on peut supposer que les régions antérieures sont plus importantes pour l'encodage des aspects relationnels du stimulus (voie dorsale) alors que les régions postérieures sont plus impliquées dans l'encodage des aspects liés aux différents éléments de l'image (voie ventrale).

Par ailleurs, il est possible d'admettre que les régions antérieures sont associées à un traitement mnésique de haut niveau tandis que les régions postérieures, plus proches sur le plan anatomique du cortex visuel primaire sont associées aux traitements perceptifs de plus bas niveau. Dans le cadre de ces deux modèles, la ségrégation fonctionnelle le long d'un axe rostro-caudal pourrait refléter

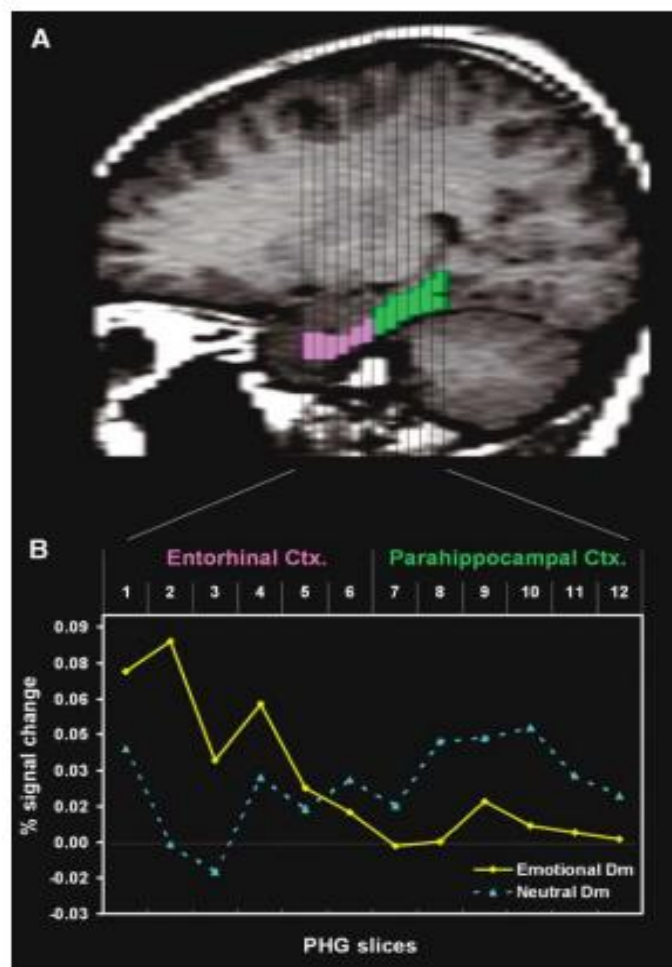


Figure 1.14 : Dissociation fonctionnelle de l'effet de l'émotion sur la mémoire le long du gyrus parahippocampique. Le cortex entorhinal (partie antérieure du gyrus parahippocampique) est associé à la mémoire émotionnelle alors que le CPH (partie postérieure du gyrus parahippocampique) est associé à la mémoire neutre. (A) Coupe sagittale montrant le cortex entorhinal et la CPH ; (B) Valeur de l'activation associée aux Dm émotionnel et neutre le long du gyrus parahippocampique. *D'après Dolcos, LaBar & Cabeza (2004).*

une implication des régions antérieures dans le traitement et la mémorisation des informations sémantiques et relationnelles des stimuli émotionnels ainsi qu'une association des régions postérieures avec le traitement et la mémorisation des informations perceptives.

En 2004, Kensinger et Corkin ont décrit deux réseaux de formation de la trace mnésique. D'une part, l'encodage de mots négatifs émotionnellement intenses dans une tâche de jugement d'agrément impliquait l'amygdale et l'hippocampe gauches ; l'interaction entre ces deux structures lors de la phase d'encodage pourrait être à l'origine de la majoration émotionnelle observée au niveau comportemental. D'autre part, l'encodage des mots neutres ou négatifs émotionnellement peu intenses mettait en jeu un réseau composé du cortex préfrontal inférieur gauche et de l'hippocampe gauche.

Concernant spécifiquement les expressions faciales émotionnelles, Sergerie, Lepage et Armony (2006) ont rapporté une activation conjointe de l'amygdale droite et du gyrus frontal inférieur gauche lors de l'encodage de visages exprimant la peur. Ces auteurs ont examiné plus en avant l'implication du CPF dans l'encodage efficace de visages émotionnels quelle que soit leur valence dans une autre étude (Sergerie, Armony & Lepage, 2005). L'encodage efficace des expressions faciales neutres mettait plus particulièrement en jeu le CPF droit et le cortex orbito-frontal tandis que l'encodage efficace des expressions faciales émotionnelles engendrait une activation bilatérale du CPF. L'analyse de l'interaction entre la nature du stimulus et la performance mnésique ultérieure a montré une activation plus marquée du CPF dorso-latéral droit lors de l'encodage efficace des expressions faciales émotionnelles en comparaison avec l'encodage efficace des expressions neutres (caractérisé par une activation du gyrus préfrontal gauche) ; il existait également une activation plus

marquée du cortex préfrontal médian pour les expressions faciales de joie par rapport à celles de peur.

- ***La voie ventrale***

Des activations des gyri occipital moyen et temporal moyen sont retrouvées dans de nombreuses études en IRMf (Murty et al., 2010 ; cf. figure 1.15). Ces régions de la voie visuelle ventrale seraient modulées par l'activité amygdalienne. En effet, les stimuli émotionnels intenses capturent davantage l'attention visuelle. L'activation ventrale apparaît plus systématique dans les études qui utilisent du matériel visuel complexe – objets, scènes – avec un délai de rétention court, car la mémoire des détails spécifiques serait meilleure pour les événements émotionnels (Kensinger & Schacter, 2007). Une explication alternative serait que les structures antérieures du LTM – cortex entorhinal et CPR – étroitement interconnectées avec le système visuel ventral seraient préférentiellement dédiées à l'encodage de stimuli émotionnels (Murty et al., 2010).

- ***Le cortex pariétal***

Bien que les activations retrouvées au niveau pariétal soient rarement discutées dans le contexte de l'encodage d'événements émotionnels, la méta-analyse réalisée par Murty et al. (2010) souligne l'existence d'un cluster d'activation dans le gyrus supra-marginal droit (cf. figure 1.15). Habituellement, les activations pariétales sont interprétées en termes de processus attentionnels. L'activation du cortex pariétal ventral en particulier pourrait refléter les conséquences bénéfiques de l'attention sur l'encodage mnésique émotionnel. Néanmoins, aucune étude à notre connaissance n'a apporté de réponse à ce sujet.

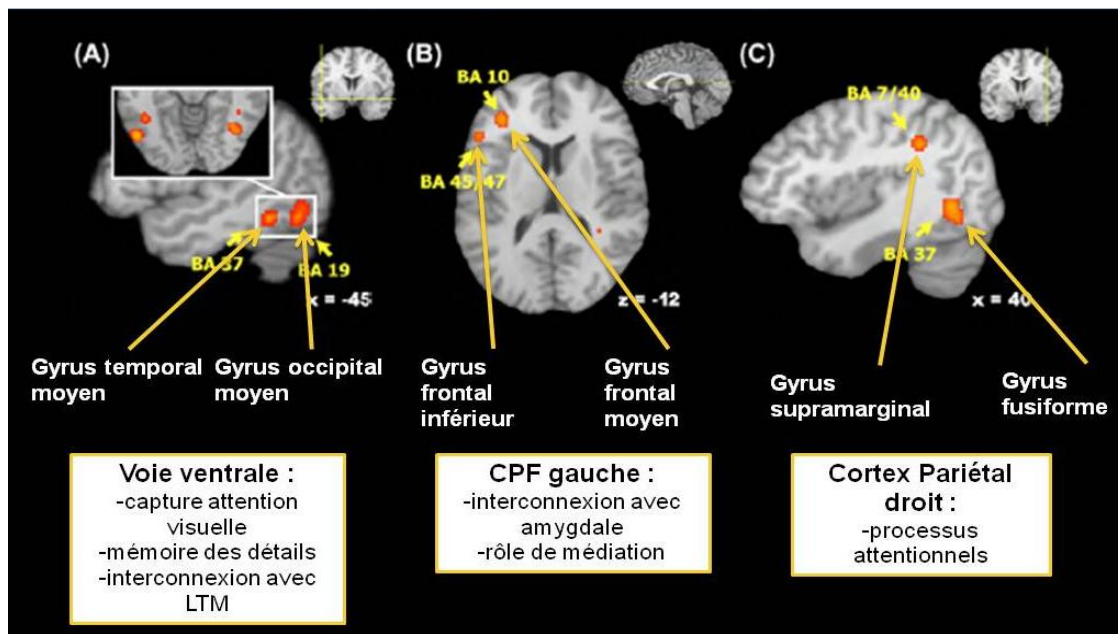


Figure 1.15 : Résumé des activations corticales liées à l'encodage efficace de stimuli émotionnels ressortant dans la méta-analyse de Murty et al. (2010)

v. Facteurs influençant le réseau fonctionnel de mémoire émotionnelle

Le sexe apparaît être un facteur susceptible d'agir sur la latéralisation des processus cérébraux de la mémoire émotionnelle. Chez l'homme, une relation plus forte entre l'activité de l'amygdale droite et la reconnaissance ultérieure de stimuli émotionnels et un pattern semblable mais davantage latéralisé à gauche chez la femme a par exemple été mis en évidence (Cahill, Uncapher, Kilpatrick, Alkire & Turner, 2004). La supériorité de la majoration émotionnelle des souvenirs observée au niveau comportemental chez la femme serait la conséquence d'un réseau plus circonscrit que chez l'homme, incluant l'amygdale gauche et chevauchant des structures de la mémoire (Canli, Desmond, Zhao & Gabrieli, 2002).

La valence émotionnelle intervient en outre dans l'implication des réseaux neuronaux lors de l'encodage de stimuli émotionnels. Ainsi, le souvenir de scènes négatives serait lié à une activité des régions sensorielles temporales et occipitales,

tandis que le souvenir de scènes positives serait associé à une activation de régions frontales impliquées dans le traitement sémantique (Mickley & Kensinger, 2008 ; Mickley Steinmetz & Kensinger, 2009).

En outre, le signal enregistré lors de l'encodage varie également en fonction du sentiment de reviviscence ou de familiarité ultérieur (Mickley & Kensinger, 2008). Une activation préfrontale orbitaire et dorso-latérale est plus volontiers observée pour les reconnaissances associées à la recollection. En revanche, une activation du gyrus cingulaire moyen, du lobe pariétal inférieur et du lobe frontal supérieur correspondrait à un sentiment ultérieur de familiarité. L'équipe de Kensinger (Kensinger, Addis, Atapattu, 2011) s'est interrogée sur la contribution de l'amygdale à la création de souvenirs subjectivement vifs (en termes de recollection) et / ou de souvenirs épisodiques détaillés (en termes de contexte spatio-temporel ou de détail spécifique à l'item). Les activations recueillies pendant l'encodage d'images émotionnelles qui prédisent ces deux types de souvenirs différaient. Quelles que soient la valence ou l'intensité émotionnelle, l'engagement de l'amygdale était associé à une augmentation de la reviviscence et aux souvenirs épisodiques spécifiques à l'item mais pas avec les autres détails épisodiques rappelés.

c. Etudes neuropsychologiques

i. Comportement

L'existence d'un déficit de majoration émotionnelle chez des patients atteints de lésions du LTM est central mais s'avère être sujet à controverse. En effet, les études chez ces patients adultes rapportent des résultats contradictoires. En premier lieu, Phelps, LaBar et Spencer (1997) ont décrit un pattern de résultats comparables chez 23 patients ayant subi une résection temporale en-bloc et dans leur groupe contrôle en termes de bénéfice mnésique émotionnel. Peu d'études concernent spécifiquement la

reconnaissance mnésique de visages exprimant une émotion chez des patients avec un dysfonctionnement du LTM. Glogau, Ellgring, Elger et Helmstaeter (2004) ont étudié la mémoire d'expressions faciales émotionnelles (joie, colère, tristesse et peur) à court terme (délai 2 secondes) chez des adultes présentant une ELT gauche (n=15) ou droite (n=18) et des sujets contrôles (n=13). Les auteurs ont rapporté un déficit uniquement chez les patients avec ELT gauche. Ces résultats sont retrouvés par Carvajal et al. (2009) avec le même type de tâche chez des patients ayant subi une lobectomie temporale. La fragilité de la mémoire des expressions faciales en cas d'atteinte gauche est expliquée d'une part par l'hypothèse d'un déficit sous-jacent de la perception des expressions faciales émotionnelles et d'autre part par les conséquences de difficultés pré-existantes en dénomination verbale. Cependant, ces études portent uniquement sur des délais très courts de rétention, qui ciblent moins directement les structures du LTM que des épreuves de mémoire épisodique, et ne proposent pas de distinguer les performances en fonction de l'émotion faciale exprimée.

Dans une autre étude (Boucsein et al. 2001), 22 patients présentant une épilepsie temporale pharmaco-résistante (12 à gauche et 10 à droite) et ayant subi une lobectomie temporale antérieure ou une exérèse sélective du complexe amygdalo-hippocampique, ont participé à une tâche de mémoire associative d'expressions faciales émotionnelles. Les auteurs n'ont pas rapporté d'effet significatif de la latéralité de la lésion sur les performances mais ont indiqué qu'il existait une interaction entre l'étendue de la lésion cérébrale et le type de matériel : ils observaient une chute des performances pour les paires de visages véhiculant une émotion chez les patients présentant une atteinte sévère de l'amygdale par rapport à des sujets sains ou présentant une atteinte plus restreinte.

Brierley, Medford, Shaw et David (2004) ont en outre étudié les performances de 28 patients ayant subi une RTAM (13 à gauche, 15 à droite) dans des tâches de perception émotionnelle d'expressions faciales et vocales de même que dans des tâches de mémoire verbale émotionnelle (test de mémoire narrative standardisé (Heuer & Reisburg, 1990) et épreuve de reconnaissance de mots émotionnels et neutres). Les performances des patients dans l'ensemble des tâches, comparées à celle de sujets sains appariés en âge et sexe ont pu être classées de « non déficitaires » à « modérément déficitaires ». Les perceptions des émotions faciales et vocales étaient positivement corrélées, suggérant un traitement émotionnel multimodal. Cependant, les auteurs n'ont rapporté aucune corrélation entre les performances des patients aux tests perceptifs et de mémoire émotionnelle, contrairement à ce que Glogau et al. (2004) avaient observé chez les patients avec ELT gauche. Brierley et al. (2004) concluent qu'au niveau cognitif, le pattern de résultats implique que la perception des expressions émotionnelles et la mémoire émotionnelle sont sous-tendues par des systèmes séparés. Les patients présentant des lésions bilatérales de l'amygdale montrent le déficit le plus important, en particulier dans la tâche de mémoire émotionnelle narrative.

Le consensus sur le déficit de mémoire émotionnelle est en effet plus évident dès lors que l'intérêt des auteurs se porte sur une atteinte spécifique de l'amygdale. Adolphs et al. (1999) ont comparé les performances en identification d'émotions faciales de neuf sujets avec atteinte bilatérale de l'amygdale avec celles d'un groupe de sujets cérébrolésés sans atteinte de l'amygdale et celles d'un groupe de sujets sains. Les résultats montraient qu'une atteinte bilatérale de l'amygdale altère significativement la reconnaissance des expressions de peur. Selon Adolphs et al. (1999) l'amygdale serait une composante d'un système neural spécialisé dans le déclenchement d'états physiologiques liés aux stimuli qui représentent une menace ou un danger pour

l'organisme. Ces états physiologiques impliquent à la fois des réponses comportementales spécifiques et la récupération de connaissances relatives à cette situation. Une incapacité à déclencher la récupération de connaissances relatives à l'émotion présentée constituerait le mécanisme sous-jacent de cette détérioration.

Globalement, ces études insistent sur l'impact délétère d'une lésion de la région amygdalienne, plus particulièrement en cas d'atteinte bilatérale. En plus de la sévérité et de l'étendue, le moment de l'atteinte de l'amygdale aurait également son importance. Shaw, Bierley et David (2005) ont en effet mis en évidence une altération de la mémoire émotionnelle spécifiquement dans un groupe de 14 patients ayant présenté une tumeur dysembryoplastique neuro-épithéliale précoce (DNET) comparativement à un groupe de patients ayant subi un dommage à l'âge adulte (lobectomie avec volume amygdalien pré-opératoire normal).

ii. Imagerie fonctionnelle

Richardson, Strange et Dolan (2004) ont été les premiers à utiliser un paradigme d'encodage de mots neutres et négatifs pour comparer les activations cérébrales de seize patients épileptiques, présentant une sclérose mésio-temporale unilatérale gauche, et de douze sujets volontaires sains. Globalement, la sévérité de l'atteinte hippocampique s'est avérée prédictive des faibles performances mnésiques neutres et émotionnelles tandis que la sévérité de l'atteinte amygdalienne correspond à une faiblesse en mémoire émotionnelle uniquement. Plus particulièrement, lorsque l'atteinte lésionnelle concerne l'amygdale gauche, les auteurs observent une diminution de l'activité engendrée par les mots émotionnels dans l'hippocampe gauche par rapport aux mots neutres. De plus, une perte de volume importante de l'hippocampe gauche s'associait avec une baisse de l'activité dans l'amygdale gauche accompagnée d'un shift compensatoire vers l'amygdale droite. Les résultats ont donc mis en évidence une

dépendance mutuelle de l'amygdale et de l'hippocampe gauches lors de l'encodage de matériel verbal émotionnel permettant la consolidation du souvenir de ce type de matériel (cf. tableau 1.1).

Tableau 1.1

Activations associées à l'encodage efficace de mots neutres et émotionnels en cas d'atteintes sévères ou faibles de l'hippocampe ou de l'amygdale gauches dans l'étude de Richardson, Strange et Dolan (2004).

Atteinte gauche		Activations pour les mots neutres reconnus	
Hippocampe sévère	moins d'activation de	plus d'activation de	
	l'hippocampe gauche	l'hippocampe droit	
Hippocampe faible	plus d'activation de l'hippocampe	moins d'activation de	
	gauche	l'hippocampe droit	
Activations pour les mots émotionnels reconnus			
Amygdale sévère	moins d'activation de	plus d'activation de	
	l'hippocampe gauche	l'hippocampe droit	
Amygdale faible	plus d'activation de l'hippocampe	moins d'activation de	
	gauche	l'hippocampe droit	

IV – Influence de l'émotion sur la mémoire au cours du développement cognitif

1) Développement normal

a. Données comportementales

Peu de recherches se sont intéressées à la mémoire des événements émotionnels chez l'enfant. Les premières études se sont basées sur le rapport d'événements de la vie quotidienne par les parents ce qui ne permet pas de contrôler le contenu du matériel à rappeler entre les sujets. Liwag et Stein (1993) ont par exemple demandé à des enfants âgés de 2,5 à 6 ans de rappeler quatre épisodes émotionnels auparavant recueillis auprès de leurs parents et lors desquels les enfants avaient vécu l'expérience des sentiments de joie, colère, tristesse ou peur. La majorité des événements étaient correctement rappelés par les enfants et étaient catégorisés émotionnellement, même si la catégorie émotionnelle différait parfois de celle qui avait été donnée par les parents. Davidson, Luo et Burden (2001) ont été les premiers à étudier la mémorisation d'un matériel construit expérimentalement. Ils ont montré que des enfants âgés de 7 à 11 ans rappelaient plus de comportements émotionnels que de comportements neutres lors d'une tâche de rappel d'histoires.

Dans le but de préciser l'effet du contenu émotionnel sur la mémoire au cours du développement nous avons étudié l'apprentissage et le rappel différé de listes de mots neutres et émotionnels entre 5 et 15 ans (Pinabiaux, Golouboff, Dubouch & Jambaqué, in prep). Les résultats de cette étude confirment qu'il existe un effet bénéfique de l'émotion sur la mémoire verbale dès l'âge de 7 ans. Les enfants les plus jeunes bénéficient de l'effet de l'émotion pendant l'apprentissage des listes, tandis que chez les adolescents, l'effet se retrouve durant le rappel différé. Cette recherche a permis de

montrer que la modulation émotionnelle de la mémoire intervenait à différents niveaux au cours du développement : l'effet existe tout d'abord lors de l'encodage, puis se transfère ensuite au moment de la consolidation mnésique, comme cela est rapporté chez l'adulte (McGaugh, 2000).

Par ailleurs, dans une étude préliminaire à ce travail de thèse (Pinabiaux & Jambaqué, 2007, non publié), nous avons comparé les performances de jeunes adultes et d'enfants de 8 ans dans une tâche de reconnaissance d'expressions faciales émotionnelles et neutres. Les résultats obtenus indiquaient un impact bénéfique de l'émotion sur les performances mnésiques chez les adultes uniquement. De plus, il apparaissait que les enfants commettaient plus de fausses reconnaissances de visages exprimant la joie, ce qui pouvait suggérer l'existence d'un biais de positivité chez les enfants.

Les faux souvenirs sont en effet susceptibles d'être influencés par l'émotion au cours du développement. Howe (2007) a montré que les fausses reconnaissances sont plus nombreuses pour des mots négatifs que pour des mots neutres chez des enfants de 8 et 12 ans. Selon l'auteur, il existe des associations sémantiques plus fortes (Talmi & Moscovitch, 2004) et plus précocement établies (e.g. Pollack & Kistler, 2002) entre les mots négatifs, ce qui les rend moins discriminables sur le plan mnésique au moment de la reconnaissance.

b. Bases cérébrales : études en imagerie fonctionnelle

Peu d'études se sont penchées sur les changements développementaux des bases cérébrales du lien entre mémoire et émotions. Nelson et al. (2003) ont enregistré les variations du signal BOLD chez 17 adultes et 17 adolescents âgés de 9 à 17 ans pendant l'encodage de visages neutres et véhiculant les émotions joie, colère, et peur. La majoration émotionnelle du souvenir des visages ne variait pas en fonction de l'âge

mais des différences développementales existaient au niveau neuronal. En effet, davantage d'activations ont été mises en évidence chez les adolescents en rapport avec l'efficacité de l'encodage que chez les adultes et la localisation de ces différences dépendait de l'expression émotionnelle du visage encodé : la différence se situait au niveau du cortex cingulaire antérieur pour la colère, dans le pôle temporal, le CPF droit dorso-latéral, le cortex temporo-occipital postérieur droit et le cortex orbito-frontal droit pour la peur. En revanche, l'activation liée à l'encodage efficace était plus forte chez les adultes pour la joie dans le cortex cingulaire antérieur subgéniculé, et pour les visages neutres dans l'hippocampe postérieur droit. Selon Nelson et al. (2003), les adolescents recruteraient le même circuit que les adultes mais de manière plus massive pour accomplir la même performance comportementale et, au sein des régions impliquées, le cortex cingulaire antérieur jouerait un rôle central dans la trajectoire développementale.

Récemment, Vasa et al. (2011) ont cherché à établir si des adolescents âgés de 12 à 17 ans ($n=17$) et des adultes ($n=16$) engageaient différemment l'amygdale et l'hippocampe lors de l'encodage efficace d'images émotionnelles. Les résultats ont montré que l'amygdale était plus activée chez les adolescents lors de l'encodage d'images positives, mais pas négatives. En revanche, les activations de l'hippocampe ne variaient pas avec l'âge. Néanmoins, la spécificité de ces activations reste à établir puisque les images neutres ont été exclues de l'analyse car trop peu rappelées par les participants.

Par ailleurs, les conclusions de ces deux études sont à nuancer compte tenu du petit nombre de stimuli, conduisant à une faible robustesse des résultats. Afin de permettre un nombre suffisant d'événements IRMf, chaque stimulus était présenté quatre fois. Pour chacune des quatre présentations, la tâche proposée était différente (jugement portant sur l'émotion ou sur une caractéristique perceptive, exposition passive) et le

signal recueilli a été moyenné sur ses différentes conditions, sans tenir compte de la nature de la tâche et notamment au caractère implicite ou explicite du traitement émotionnel. Or il a été établi que ce facteur influence le recrutement des réseaux chez l'adulte (e.g. Habel et al., 2007). En outre, parmi les tâches d'encodage de Vasa et collaborateurs (2011), un jugement d'arousal et de valence étaient proposés de manière distincte, or ces dimensions devraient être évaluées conjointement. De plus, il n'est pas fait référence à une analyse cerveau entier dans l'étude de Vasa et al. (2011), on peut donc se demander si des contributions complémentaires de régions adjacentes à l'amygdale ou à l'hippocampe ou en dehors du LTM pourraient exister, notamment en lien avec les processus de recollection et de familiarité. Singulièrement, ces aspects demeurent inexplorés chez l'enfant ou l'adolescent dans le domaine des souvenirs émotionnels.

En résumé, l'évolution des bases cérébrales de la mémoire émotionnelle au cours du développement reste encore à clarifier, notamment au niveau de l'implication de l'amygdale et des autres structures du LTM.

2) Modèle neuropsychologique de l'épilepsie du lobe temporal

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à la mémoire émotionnelle chez l'enfant ou l'adolescent présentant une ELT (Jambaqué, Pinabiaux et al., 2009). Toutefois, ce type de pathologie constitue un modèle intéressant, compte tenu des difficultés mnésiques et émotionnelles évoquées plus haut et de l'atteinte du réseau de mémoire émotionnelle précédemment décrit chez l'adulte. Nous avons donc comparé l'influence de l'émotion sur la mémoire dans un groupe de 20 adolescents âgés de 11 à 15 ans et présentant une ELT unilatérale pharmaco-résistante (10 droites, 10 gauches) et un groupe de 40 sujets contrôles appariés en âge et en genre. Parmi les patients, 8 avaient bénéficié d'un traitement par RTAM unilatérale gauche ou droite.

Deux tâches de mémoire émotionnelles ont été construites. La première concernait l'apprentissage de listes de 12 mots émotionnels et de 12 mots neutres, suivi d'un rappel différé. La seconde comprenait le rappel immédiat et différé d'une histoire comportant des éléments émotionnels et neutres.

Les résultats ont en premier lieu montré l'existence d'une majoration émotionnelle des souvenirs chez les adolescents sains dans la réalisation des deux tâches qui n'était pas retrouvée chez les patients. Néanmoins, les adolescents avec ELT gauche présentaient un biais en faveur des mots négatifs lors du rappel différé des listes de mots. Ceci évoque une sensibilité particulière aux événements négatifs chez les adolescents avec ELT gauche, qui présentent par ailleurs des risques importants de troubles de l'humeur à connotation anxieuse et dépressive (McLellan et al., 2005 ; Micallef, Spoone, Harvey, Wrennall & Wilson, 2010).

Cependant, les résultats de cette étude princeps sont à interpréter avec précaution. En effet, le groupe de patients gagnerait à être plus homogène, notamment en termes de contrôle des crises. Afin de répondre à la question de l'altération de la mémoire émotionnelle en cas d'atteinte du LTM au cours du développement, ce type d'approche pourrait être appliquée à un groupe de patients homogène et libre de crise, ayant bénéficié d'une RTAM unilatérale.

V– Objectifs

La problématique du lien entre émotion et mémoire a déjà suscité de nombreux travaux chez l'adulte à travers des études comportementales, neuropsychologiques ou en neuroimagerie fonctionnelle. Néanmoins, les preuves d'une modulation émotionnelle des performances en mémoire déclarative ainsi que les corrélats neuronaux de cette influence ne sont établies que chez des individus ayant atteint un niveau optimal de développement cognitif et de maturation cérébrale. Chez l'enfant, l'exploration de l'interaction entre la mémoire et les émotions nécessite de prendre en compte l'existence des trajectoires développementales spécifiques du fonctionnement mnésique et du traitement émotionnel et ceci en rapport avec les processus de maturation cérébrale. Il est donc important de s'intéresser à la dynamique du lien entre émotion et cognition au cours du développement neurocognitif ainsi qu'aux structures cérébrales intervenant dans cette modulation émotionnelle de la mémoire.

Par ailleurs, nous avons vu que les enfants atteints d'ELT constituent une population à risque à la fois au niveau des performances mnésiques et au niveau du traitement des expressions faciales émotionnelles, notamment de peur. L'impact délétère d'une atteinte temporelle interne sur la mémoire émotionnelle a en outre été démontré dans notre équipe (Jambaqué et al., 2009). Néanmoins, plusieurs questions nécessitent toujours d'être étudiées. En premier lieu, une investigation chez des enfants plus jeunes – en dessous de 11 ans – est nécessaire. De plus, l'aspect non verbal de la mémoire émotionnelle n'a pas encore été étudié dans cette problématique. En addition de l'étude de la mémoire de mots émotionnels, la reconnaissance mnésique d'expressions faciales émotionnelles reste en effet une voie d'accès privilégiée à la modulation émotionnelle des souvenirs.

L'objectif général de ce travail de thèse est d'explorer la trajectoire développementale de la mémoire émotionnelle chez l'enfant sain et avec ELT ainsi que ses bases cérébrales. La méthodologie comprend une évaluation de la mémoire épisodique et des compétences émotionnelles et l'utilisation de l'IRMf événementielle lors de l'encodage de stimuli émotionnels et neutres. Il s'agit

(1) de comparer l'influence des émotions sur la mémoire verbale et non verbale au cours du développement sain et en cas d'ELT,

(2) de décrire les bases cérébrales des processus de la mémoire émotionnelle au cours du développement au moyen de l'IRMf,

(3) de s'intéresser à l'impact de l'ELT sur les activations neuro-fonctionnelles liées à la mémoire émotionnelle et

(4) d'illustrer, à titre individuel, l'impact d'une chirurgie de l'ELT sur la mémoire émotionnelle et les caractéristiques cognitivo-émotionnelles à travers l'étude de cas d'une patiente avec ELT droite vue en IRMf en phase pré- puis post-opératoire.

Quatre études ont été réalisées pour tenter de répondre à ces objectifs.

Etude 1 – Impact d'une résection temporale antéro-interne sur la mémoire de visages et de mots émotionnels au cours du développement cognitif

L'implication des structures mésio-temporales dans la mémoire émotionnelle au cours du développement a été testée en comparant les performances de jeunes patients (âgés de 8 à 18 ans) ayant subi une résection temporale antéro-interne unilatérale à des contrôles appariés. Les effets de la latéralité de la lésion, de l'âge de début de l'épilepsie et de variables émotionnelles ont par ailleurs été explorés.

Etude 2 – Bases cérébrales de l’encodage de visages exprimant la peur au cours du développement cognitif : Etude en IRMf événementielle chez l’enfant sain

L’utilisation de l’IRMf événementielle et du paradigme de mémoire subséquente a permis d’étudier les activations cérébrales associées à un encodage efficace ainsi que de contraster les influences des expressions faciales émotionnelles de peur et neutres sur les performances mnésiques. Pour tester l’effet du développement, les activations ont été comparées dans deux groupes d’âge (8-12 ans et 13-17 ans) et corrélées avec l’âge. Afin de déterminer l’influence de l’émotion sur la recollection et la familiarité associée à la reconnaissance des items au cours du développement, le test de reconnaissance différée a été complété d’un jugement en termes de recollection ou de familiarité du souvenir.

Etude 3 – Réorganisation neurofonctionnelle de la mémoire émotionnelle et dysfonctionnement temporel interne au cours de l’enfance : Etude en IRMf après chirurgie de l’ELT

Le paradigme IRMf d’investigation de la mémoire de visages exprimant la peur a été proposé à un groupe de jeunes patients présentant une RTAM droite et les activations ont été comparées à celle du groupe des enfants de 8-12 ans de l’étude 2. Afin d’explorer la réorganisation du réseau chez les patients, nous avons dans un premier temps procédé à une description détaillée des résections, grâce à une analyse volumétrique des structures des LTM. Une analyse des activations fonctionnelles liées à la mémoire de visages exprimant la peur a été effectuée par la suite. Plus spécifiquement, des analyses par régions d’intérêt nous ont permis d’explorer l’implication des structures temporo-mésiales controlatérales et ipsilatérales résiduelles.

Etude 4 – Etude de cas neuropsychologique et en imagerie : effets d’une résection temporale interne droite

Cette quatrième étude vise à explorer la mémoire émotionnelle sur le plan comportemental et neuro-fonctionnel avant et après une résection temporale antérieure et mésiale droite réalisée chez une jeune patiente de 12 ans. Cette étude de cas illustrative permet de considérer la perspective du lien entre la mémoire émotionnelle et l’état psycho-affectif chez l’enfant.

Partie 2 : Contributions expérimentales

ETUDE 1 – Impact de l'épilepsie du lobe temporal sur la majoration émotionnelle des souvenirs chez l'enfant et l'adolescent

Article en Annexe VII :

Pinabiaux, Bulteau, Fohlen, Dorfmueller, Chiron, Hertz-Pannier, Delalande & Jambaqué. Impaired emotional memory recognition after early temporal lobe epilepsy surgery: The fearful face exception? Soumis à Cortex (en révision)

I – Objectif et hypothèses

Cette étude vise à décrire l'effet de l'émotion sur la mémoire chez de jeunes patients ayant bénéficié d'une résection temporale antérieure et mésiale (RTAM) en vue de traiter une épilepsie du lobe temporal (ELT) unilatérale pharmaco-résistante. Des patients âgés de 8 à 18 ans ont ainsi été comparés à des enfants et adolescents sains appariés en âge pour des tâches de reconnaissance mnésique de visages et de mots émotionnels. Les processus mnésiques de recollection et de familiarité ont été en outre explorés au moyen du paradigme R/K/G (Yonelinas, 2002). Nous avons fait l'hypothèse que les patients avec RTAM ne présenteraient pas de majoration émotionnelle des souvenirs, contrairement aux contrôles. Cet aspect a été étudié avec des stimuli non verbaux (visages) et verbaux (mots). De plus, nous nous attendions à ce que les résultats au paradigme R/K/G montrent l'existence d'un déficit touchant la recollection chez les patients. Enfin, nous nous sommes proposé d'investiguer les relations entre la mémoire de visages émotionnels, la perception des expressions faciales émotionnelles et des facteurs socio-émotionnels chez les patients avec RTAM droite et gauche.

II – Participants

1) Patients

Vingt-cinq patients âgés de 8 à 18 ans (âge moyen: $13,06 \pm 3,7$ ans) ayant bénéficié d'une RTAM en lien avec une ELT unilatérale ont participé à cette étude. La session expérimentale a été proposée lors du suivi neuropsychologique de ces patients, au sein du service de Neurochirurgie Pédiatrique de la Fondation Rothschild (Paris, France) entre novembre 2009 et avril 2011. Les consentements des patients et de leurs parents ont été obtenus. Les patients ont été inclus selon les critères suivants : 1) RTAM

unilatérale incluant l'amygdale ; 2) délai post-opératoire d'au moins un an ; 3) contrôle efficace des crises après la chirurgie (classe I d'Engel) ; 4) préférence manuelle droite évaluée par l'épreuve de De Agostini et Dellatollas (1988) ; 5) scolarisation dans une école ordinaire ; 6) indices de Compréhension verbale et de Raisonnement perceptif obtenus aux échelles de Wechsler ≥ 70 . Les données démographiques et médicales des patients sont présentées dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1

Données démographiques, médicale et neuropsychologiques chez les patients avec RTAM droite (RTAM-D) ou gauche (RTAM-G).

	RTAM-D n=13 (3 filles)		RTAM-G n=12 (4 filles)	
Age (années)	12,56 \pm 4,13 (8-18,5)		13,57 \pm 3,27 (8,92-18,58)	
Age de début (années)	3,39 \pm 2,14 (0,2-8)		2,65 \pm 2,66 (0,1-10)	
Durée de l'épilepsie (années)	5,09 \pm 2,17(1-9)		8,04 \pm 2,42 (3-12)	
Age à la chirurgie (années)	9,03 \pm 3,99 (4,17-14,75)		10,33 \pm 3,85 (4,08-18,08)	
Délai post-opératoire (années)	3,53 \pm 1,91 (1,08-7,25)		3,44 \pm 1,85 (1 – 6,25)	
MAE	Oui : n=2	Non : n=11	Oui : n=4	Non : n=8
Indices de Wechsler	Verbal : 95,44 \pm 11,79 (70-110)	Non verbal : 96 \pm 15,81 (70-116)	Verbal : 88.60 \pm 14.46 (70-112)	Non verbal : 90.1 \pm 12.24 (70-111)
RBMT (scores z)	-1,18 \pm 1,99 (-5,77- 0,93)		-2,47 \pm 2,31 (-7,78- -0,1)	

RTAM = résection temporale antérieure et mésiale ; MAE = médicaments anti-épileptiques ; RBMT = Rivermead Behavioral Memory Test (Wilson et al.,1993)

Le groupe était composé de 13 patients avec RTAM droite (RTAM-D) et 12 avec RTAM gauche (RTAM-G). La résection comprenait toujours l'amygdale et le cortex temporo-polaire dans leur totalité et incluait à des degrés variables l'hippocampe et les cortex adjacents, en fonction des investigations pré-opératoire (IRM, S-EEG, foramen ovale, évaluation neuropsychologique). Un dysfonctionnement pré-opératoire de l'amygdale a pu être mis en évidence chez les patients (données manquantes chez n=1), sur la base des investigations S-EEG (n=7) ou d'anomalies du signal sur l'IRM

pré-opératoire (hypersignal T2/FLAIR, n=14 ; blurring, n=4). Les résultats des analyses histo-pathologiques effectuées sur le tissu réséqué ont été recueillis pour chaque patient et sont présentés dans le tableau 2.2.

Au total, la sclérose hippocampique est la condition histo-pathologique la plus fréquemment rencontrée puisqu'elle est observée de façon isolée ou associée à une autre anomalie chez 62% des patients avec RTAM-D et 58 % des patients avec RTAM-G.

Tableau 2.2

Répartition des diagnostics histo-pathologiques chez les patients avec RTAM droite et gauche.

	RTAM-D	RTAM-G
SH isolée	2	1
Pathologie double	6	6
- SH + tumeur	-	-
- SH + dysplasie corticale	-	-
Tumeur	5	4
Autre	Dysplasie corticale : 1	Lésions ischémiques : 1
SH = Sclérose hippocampique ; RTAM = résection temporale antérieure et mésiale		

2) Sujets contrôles

Chaque patient a été apparié en âge et en genre avec 2 enfants ou adolescents sains.

Au total, le groupe de sujets contrôles était donc composé de 50 enfants et adolescents droitiers. Les sessions expérimentales se sont déroulées sur le lieu de scolarisation, avec l'accord du chef d'établissement et des parents d'élèves.

III – Matériel et procédure

1) Tâche expérimentale de mémoire émotionnelle

a. Matériel

Nous avons utilisé deux types de matériel. Un matériel non verbal (photographies de visages) et un matériel verbal (mots).

Quarante-huit stimuli ont été sélectionnés au sein du « Test de Reconnaissance des Expressions Faciales pour Enfants » (Golouboff, Fiori & Jambaqué, 2007, thèse non publiée; Golouboff et al., 2008).

Les 48 visages correspondaient à 48 modèles photographiés différents, afin que tous les stimuli soient différents en termes d'identité faciale. Le mode de présentation du TREFE a été conservé : les visages sont détournés et placés sur un fond noir afin d'orienter l'attention sur l'expression faciale et non sur des attributs physiques annexes (cheveux, oreilles...). Seize visages exprimaient la joie, 16 exprimaient la peur et 16 étaient neutres. Les stimuli ont ensuite été répartis dans deux sets de 24 visages, servant alternativement de cibles ou de distracteurs lors de la reconnaissance mnésique.

Les fragments de visages utilisés lors de la phase d'encodage ont été construits au moyen d'un logiciel de traitement d'images. Chaque visage a été divisé en 9 fragments qui ne contenaient jamais un attribut en entier (nez, yeux...). Les fragments ont été ensuite sélectionnés de façon à équilibrer le type de fragments dans les catégories émotionnels et les types d'essai (fragment appartenant au visage précédent ou non).

Le matériel verbal se composait de mots répartis dans trois listes de 16 mots positifs, 16 mots négatifs et 16 mots neutres. Les mots ont été sélectionnés sur la base de normes de valence émotionnelle recueillies dans des études précédentes chez des adolescents (Mathews & Barch, 2004 ; Neshat-Doost, Moradi, Taghavi, Yule, & Dalglish, 1999) ou des adultes (Tabert et al., 2001). La longueur ($F(2,45) = 1,83$; ns) et la fréquence d'usage ($F(2,45) < 1$; ns) des mots dans les trois listes ont été contrôlées. De plus, l'imagerie mentale associée aux mots a été évaluée par 20 jeunes adultes (âge moyen : 25 ans 2 mois \pm 4 ans 3 mois, 10 femmes) sur une échelle en 5 points. Les résultats ont montré que les listes ne différaient pas en termes d'imagerie mentale ($F(2,45) = 2,04$; ns).

Les fragments de mots utilisés lors de la phase d'encodage étaient constitués de 3 lettres consécutives choisies au début, au milieu ou à la fin d'un mot (1/3 des essais pour chaque position) et ne constituaient pas toujours une combinaison prononçable (par exemple : « ngl »).

Dans une étude préliminaire, nous avons demandé à 20 jeunes adultes (âge moyen : 25 ans 2 mois \pm 4 ans 3 mois, 10 femmes) de coter l'intensité émotionnelle des 48 visages et 48 mots de la tâche expérimentale sur une échelle en 5 points

Globalement, l'intensité des visages et des mots émotionnels ne variaient pas significativement ($t(46)=1.29$; ns). Les visages exprimant la peur ont été jugés comme émotionnellement plus intenses que les visages joyeux ($t(45)=10.08$; $p/2 < .0005$), eux mêmes plus intenses que les visages neutres ($t(45)=19.88$; $p/2 < .0005$). Les mots émotionnels ont été jugés comme globalement plus intenses que les mots neutres ($t(45)=5.73$; $p/2 < .0005$).

b. Procédure

Afin de s'assurer de la standardisation des conditions de passation, la tâche expérimentale a été implémentée informatiquement grâce au logiciel E-Prime ® (www.psnet.com). Les consignes données aux sujets sont présentées dans l'Annexe III. Deux phases d'encodages successives, correspondant aux visages d'une part et aux mots d'autre part, ont été proposées à chaque participant (cf. figure 2.1). Lors de ces phases d'encodage, l'instruction était de mémoriser 24 visages et 24 mots. L'ordre de passation de l'encodage verbal et non verbal était contrebalancé entre les sujets. Les stimuli étaient présentés sur un écran de 15 pouces, et précédés par une croix de fixation centrale pendant 1 seconde. Dans le but de prévenir des effets d'induction d'une humeur positive ou négative, l'ordre d'apparition des stimuli était

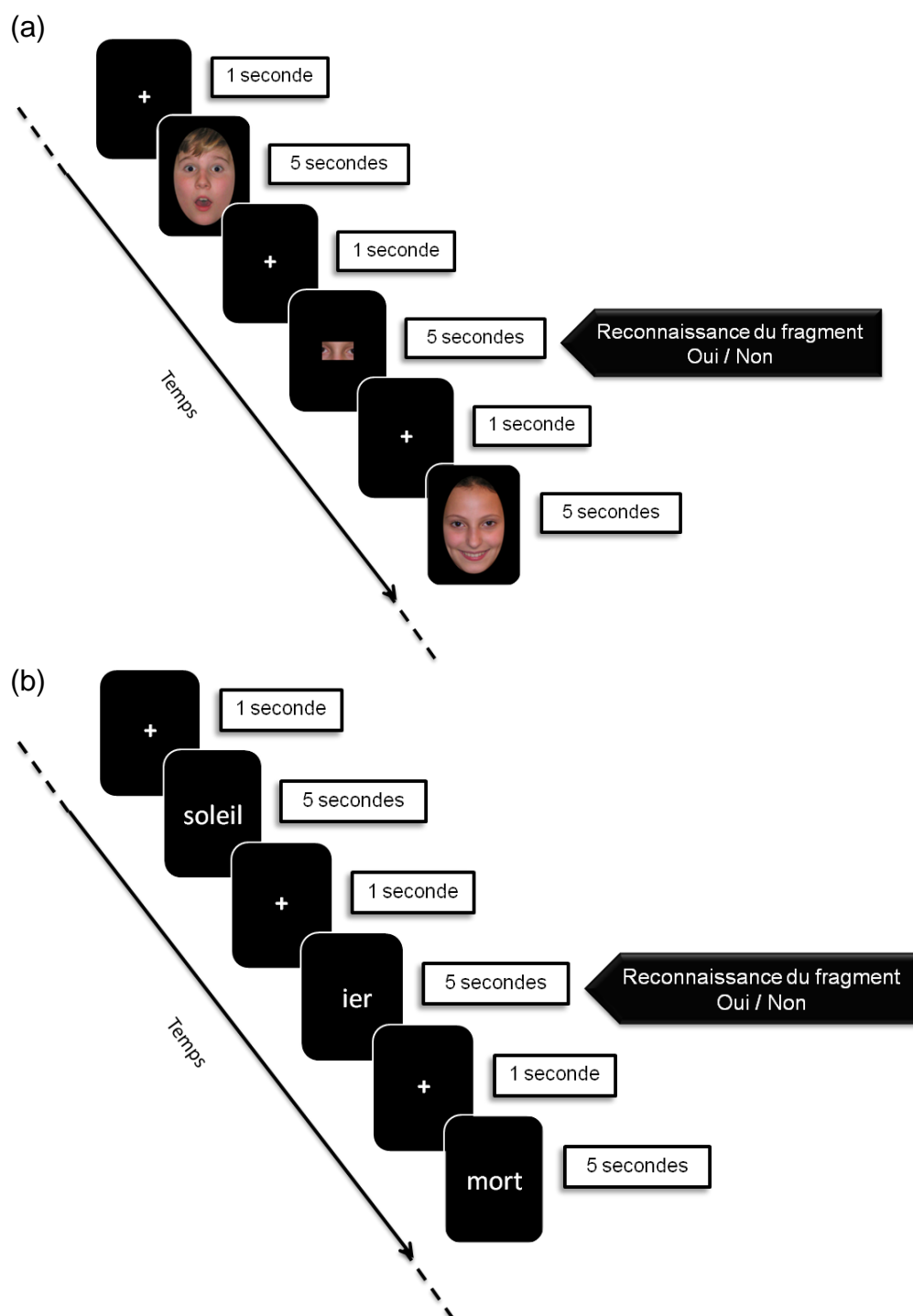


Figure 2.1 : Décours temporel des phases d'encodage. (a) Encodage des visages ; (b) Encodage des mots.

pseudo-randomisé, tel qu'il n'y avait jamais plus de deux stimuli successifs appartenant à la même catégorie émotionnelle. Afin de forcer l'encodage en mémoire et de maintenir un niveau attentionnel satisfaisant, les participants avaient à effectuer une tâche de mémorisation à court terme de fragment de stimulus. Ainsi, chaque stimuli à encodé était présenté pendant 5 secondes, puis un fragment de visage ou de mot, appartenant ou non au stimulus précédent était présenté pour 5 secondes également. Les participants devaient alors indiquer s'ils pensaient que le fragment appartenait au stimulus précédent, en appuyant sur la touche verte à droite du clavier (réponse « oui ») ou la touche rouge, à gauche du clavier (« réponse non »).

Le test de reconnaissance mnésique était présenté après le deuxième encodage, ce qui correspondait à un délai de 10 minutes (cf. figure 2.2). La tâche de reconnaissance consistait dans un premier temps en un jugement nouveau versus ancien de 24 stimuli cibles, mélangés aléatoirement à 24 distracteurs pour chaque type de matériel. Puis, pour chaque stimulus jugé comme étant ancien, le participant devait réaliser un jugement R/K/G additionnel. Une réponse R, pour « je me souviens », correspondait à une expérience de recollection de la situation d'encodage, par exemple, « Je me souviens que j'ai pensé tout à l'heure que ce garçon avait l'air effrayé ». Une réponse K, pour « je sais », devait être sous-tendue par un sentiment de familiarité, par exemple, « Je suis sûr que j'ai vu ce mot tout à l'heure ». Enfin, une réponse G, pour « je devine », pouvait être donnée lorsque les participants n'étaient pas sûrs d'avoir vu le stimulus précédemment. Il convient de souligner que le contenu émotionnel du matériel n'était évoqué à aucun moment de la tâche expérimentale.

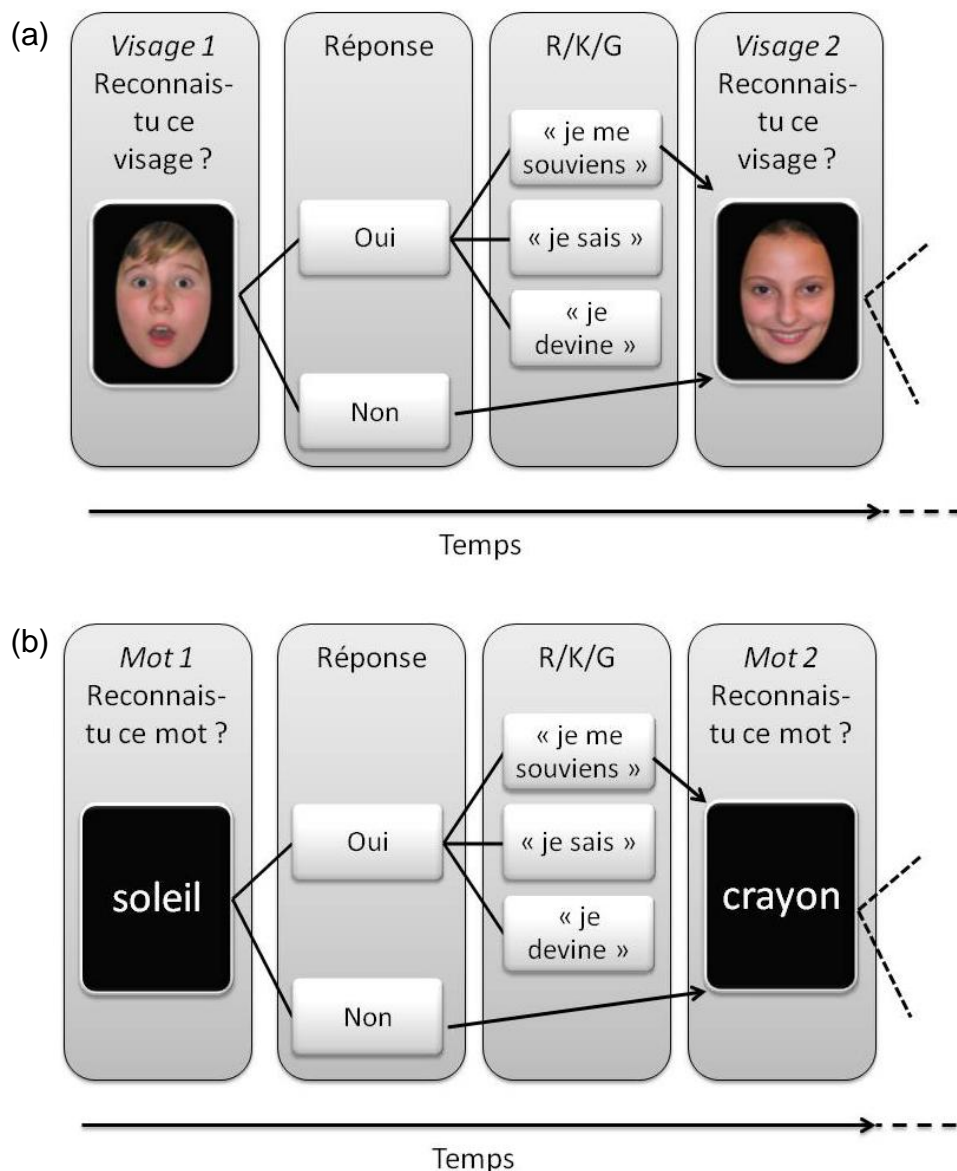


Figure 2.2 : Décours temporel des tâches de reconnaissance mnésique. (a) Reconnaissance des visages ; (b) Reconnaissance des mots.

2) Mesures émotionnelles

a. Test de Reconnaissance des Expressions Faciales pour Enfants

Nous avons évalué la capacité des patients à identifier et dénommer les expressions faciales de joie, peur et la neutralité à l'aide du TREFE (Golouboff, Fiori & Jambaqué, thesis; Golouboff et al., 2008). Cet outil met à disposition des références normatives pour les enfants de 5 à 18 ans et s'est révélé sensible aux déficits de perception

émotionnelle dans une population d'enfants présentant une ELT (Golouboff et al., 2008).

b. Questionnaire de comportement d'Achenbach

Le questionnaire de comportement d'Achenbach (1991) a été administré afin de détecter d'éventuels troubles comportementaux chez les patients. Le questionnaire est rempli par l'un des parents, ou les deux, et permet d'obtenir des scores au sein de 8 sous-échelles : retrait, anxiété/dépression, problèmes sociaux, problèmes de pensées, problèmes d'attention, comportement délinquant et comportement agressif. Cette Les scores peuvent être considérés comme limites à partir de 67 et comme pathologiques à partir de 70.

c. Questionnaire d'anxiété

En complément du questionnaire d'Achenbach, l'anxiété a été évaluée par l'enfant lui-même au moyen de l'échelle révisée d'anxiété manifeste pour enfants (RCMAS, Reynolds & Richmond, 1978). Cette échelle fournit un score T global d'anxiété qui est considéré comme limite à partir de 67 et comme pathologique à partir de 70.

3) Analyses statistiques

Les pourcentages de reconnaissances correctes (RC) et de fausses reconnaissances (FR) ont été recueillis pour chaque patient et chaque sujet contrôle. Des indices de recollection et de familiarité ont été calculés à partir des pourcentages de réponses R et K selon la méthodologie décrite par Yonelinas (2002)¹. Des analyses de variances ont été conduites sur ces variables dépendantes grâce au logiciel SPSS, séparément pour chaque type de matériel, en prenant l'âge comme covariant. Des tests t de Student pour

¹ $\text{Recollection} = \%R_{RC} - \%R_{FR}$

$\text{Familiarité} = F_{RC} - F_{FR}$ tel que $F_{RC} = \%K_{RC} / (1 - \%R_{RC})$ et $F_{FR} = \%K_{FR} / (1 - \%R_{FR})$

mesures appariées ont été utilisés pour les comparaisons planifiées entre les stimuli positifs et neutres d'une part et négatifs et neutres d'autre part dans chaque groupe (contrôles, RTAM-D, RTAM-G). Les mesures neuropsychologiques (indices de Wechsler, scores z au RBMT) et émotionnelles (notes au TREFE, scores T aux sous-échelles du CBCL et au RCMAS) ont été comparées entre les deux groupes de patients à l'aide de tests t pour mesures indépendantes et ont été examinées plus en avant au moyen de méthodes non paramétriques (test F de Fisher exact). Des coefficients de corrélation partielle de Bravais-Pearson ont été calculés pour déterminer la liaison entre les mesures émotionnelles et les scores à la tâche expérimentale chez les patients en contrôlant l'âge. Enfin, l'impact des variables médicales (âge de début, durée de la maladie, âge à la chirurgie, délai post-chirurgie) sur les scores de mémoire émotionnelle a été exploré à l'aide de corrélations partielles et de tests t, en contrôlant l'effet de l'âge des patients.

IV – Résultats

1) Profil neuropsychologique

Les résultats obtenus au test d'intelligence Wechsler et au RBMT sont présentés dans le tableau 2.1.

Compte tenu du critère d'inclusion fixé (indices > 70) les scores obtenus aux indices de l'échelle de Wechsler par les patients se situent en moyenne dans la norme et ne varient pas entre les groupes droit et gauche (Indice verbal : $t(17)=1.12$; ns et Indice non verbal : $t(17)=0.89$; ns).

Au RBMT, 12 patients sur 25 ont obtenu un score de profil standardisé en dessous de -1 D.S. Parmi eux, 7 ont obtenu un score en dessous de -2 D.S. Le groupe des RTAM-D a un score moyen de -0,86 D.S. tandis que le groupe des RTAM-G a un score

moyen de -2,43 D.S. Cette observation suggère une plus grande fragilité des fonctions mnésiques en cas d'atteinte temporale gauche. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ($t(23)=-1.37$; ns). En outre, les scores obtenus au RBMT ne sont pas significativement corrélés avec les variables médicales, les mesures émotionnelles ni les scores expérimentaux de mémoire émotionnelle.

2) Résultats aux tâches de mémoire émotionnelle

a. RC et FR

Les résultats en termes de pourcentage de RC sont présentés dans la figure 2.3.

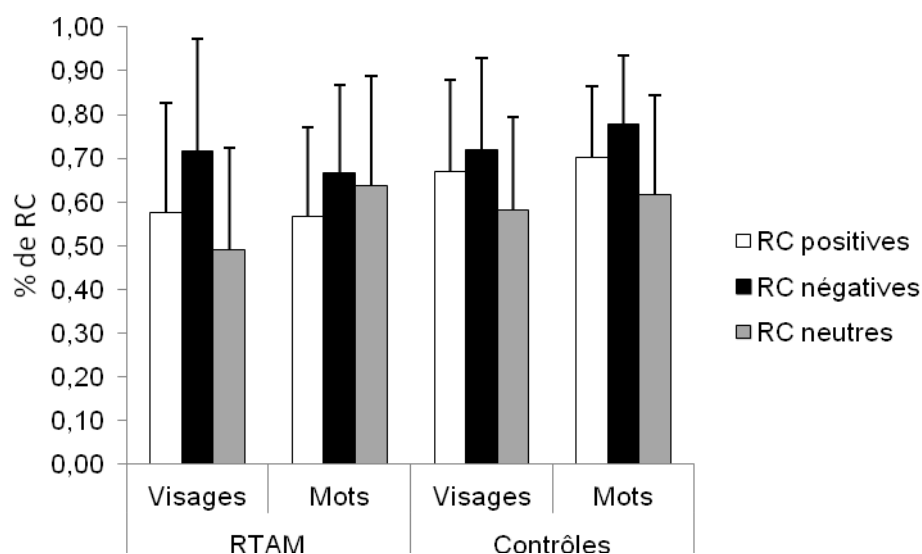


Figure 2.3 : Pourcentage de reconnaissances correctes (RC) de visages et de mots positifs, négatifs et neutre chez les patients et les sujets contrôles.

Concernant la tâche de reconnaissance de visages, on observe chez les sujets contrôles, une majoration émotionnelle des souvenirs. En effet, le pourcentage de RC est plus grand pour les visages exprimant la joie ($t(73)=2,73$; $p<.005$) et la peur ($t(73)=3,18$; $p<.001$) que pour les visages neutres. Chez les patients, en revanche,

l'effet de l'émotion se retrouve également pour les visages exprimant la peur ($t(73)=3,61$; $p<.0005$), mais pas pour les visages joyeux ($t(73)=1,82$; ns).

Concernant la tâche de reconnaissance de mots, nous retrouvons également l'effet de majoration émotionnelle des souvenirs chez les contrôles. Ainsi, les mots positifs ($t(73)=2,57$; $p<.01$) et négatifs ($t(73)=5,16$; $p<.0001$) sont plus efficacement reconnus que les mots neutres. A l'inverse, aucun effet de l'émotion sur la mémoire de mots n'apparaît dans le groupe avec RTAM, que cela soit pour les mots positifs ($t(73)=1,48$; ns) ou négatifs ($t(73)=0,68$; ns).

En ce qui concerne le taux de FR, les patients avec RTAM produisent en moyenne plus de FR (33%) que les sujets contrôles (24% ; $t(72)=2,17$; $p<.01$). Néanmoins, dans les deux groupes, les FR sont plus nombreuses lorsqu'elles concernent des visages joyeux (32%) par rapport à d'autres types de visages (24% ; $t(73)=4,07$; $p<.0001$), ou des mots positifs (30%) par rapport à d'autres types de mots (23% ; $t(73)=4,35$; $p<.0001$).

Aucune différence significative n'est mise en évidence lorsque l'on compare les patients avec RTAM gauche ou droite pour les RC de visages ($t(71)=0,58$; ns) et de mots ($t(71)=1,55$; ns) ou les FR de visages ($t(71)=1,24$; ns) et de mots ($t(71)=0,56$; ns).

b. Recollection et familiarité

Les données relatives à la recollection et à la familiarité sont présentées dans la figure 2.4.

Concernant les visages, on observe une supériorité de la recollection lors de la reconnaissance de visages exprimant la peur par rapport aux visages neutres chez les sujets contrôles ($t(73)=2,80$; $p<.005$). En revanche, le sentiment de familiarité ne varie pas selon l'émotion ($t(73)=0,57$; ns). Au contraire, c'est la familiarité qui est rehaussée

pour les visages exprimant la peur par rapport aux visages neutres chez les patients ($t(73)=3,99$; $p<.0001$), tandis que la recollection n'est pas influencée par l'émotion ($t(73)=0,86$; ns).

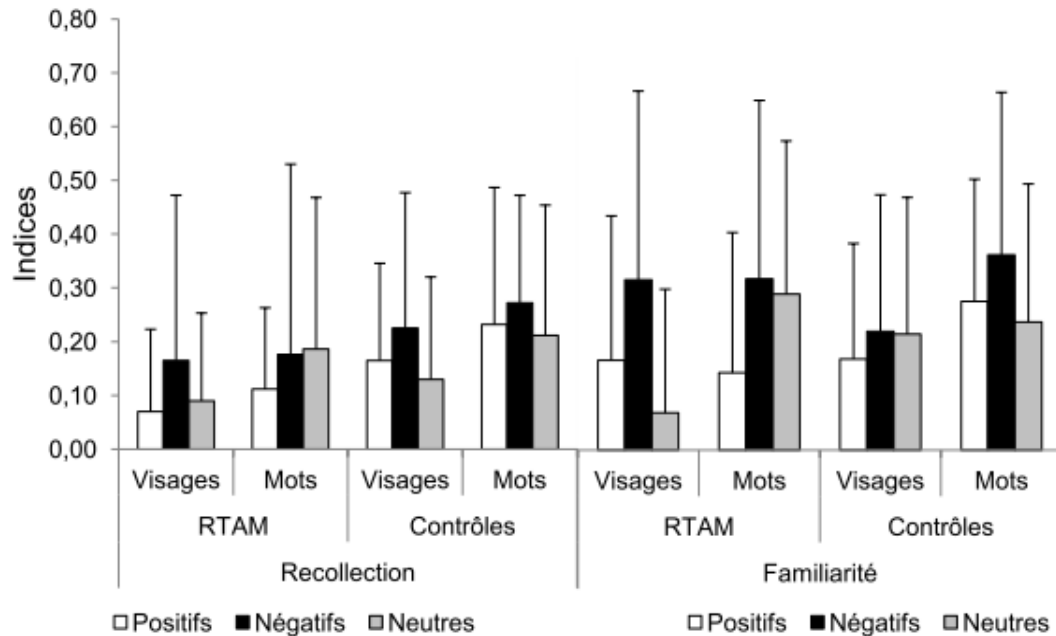


Figure 2.4 : Valeurs des indices de recollection et de familiarité chez les sujets avec RTAM et contrôles dans les tâches de reconnaissance de visages et de mots, en fonction de l'émotion.

Parallèlement, aucun effet significatif de l'émotion sur la recollection lors de la reconnaissance de mots n'est apparu que cela soit chez les sujets contrôles ($t(73)=1,22$; ns) ou les patients ($t(73)=0,91$; ns). Cependant, on observe une augmentation du sentiment de familiarité pour les mots négatifs par rapport aux mots neutres dans le groupe contrôle ($t(73)=2,91$; $p<.001$).

Les patients avec RTAM droite ou gauche ne se différencient pas significativement, que cela soit pour la recollection de visages ($t(71)=0,52$; ns) et de mots ($t(71)=0,22$; ns) ou la familiarité de visages ($t(71)=0,28$; ns) et de mots ($t(71)=0,16$; ns).

c. Effets de l'âge

L'effet de l'âge au moment de l'évaluation ne diffère pas significativement entre les patients avec RTAM droite ou gauche ($t(23)=0,75$; ns ; cf. tableau 2.1).

Le tableau 2.3 présente les coefficients de corrélation entre l'âge et les scores de mémoire émotionnelle chez les sujets contrôles et les patients.

Tableau 2.3

Corrélation entre l'âge et les scores de mémoire émotionnelles chez les sujets contrôles et avec RTAM.

		Contrôles	RTAM
Visages joie	RC	0,54**	0,15
	FR	0,34**	-0,02
	Recollection	0,51**	-0,08
	Familiarité	-0,06	0,18
Visages peur	RC	-0,01	0,19
	FR	0,42**	-0,03
	Recollection	-0,07	-0,17
	Familiarité	-0,26*	0,22
Visages neutres	RC	0,30*	0,13
	FR	0,01	0,13
	Recollection	0,06	0,06
	Familiarité	0,32*	0,09
Mots positifs	RC	0,50**	0,25
	FR	0,09	-0,41*
	Recollection	0,28*	0,39*
	Familiarité	0,36**	0,35*
Mots négatifs	RC	0,45**	0,19
	FR	0,08	-0,20
	Recollection	-0,16	-0,26
	Familiarité	0,22	0,34
Mots neutres	RC	0,40**	0,16
	FR	0,01	0,08
	Recollection	-0,18	-0,22
	Familiarité	-0,10	0,25

*p<.05

**p<.01

Avec l'âge, les sujets contrôles deviennent plus efficaces pour reconnaître tous les stimuli et font moins de FR de visages joyeux. Le recours au processus de familiarité lors de la reconnaissance de visages neutres et de mots positifs augmente avec l'âge des sujets contrôles. En revanche, il diminue pour les visages exprimant la peur. La recollection augmente avec l'âge pour les stimuli positifs.

Dans le groupe de patients, il n'y a pas de corrélation entre l'âge et la mémoire de visages. En revanche, on observe une diminution des FR de mots positifs et une augmentation de la recollection et de la familiarité des mots positifs avec l'âge.

d. Effet du sexe

Il n'y a pas de différence significative entre les scores de mémoire émotionnelle verbale et non verbale entre les filles et les garçons, que ce soit chez les patients ou dans le groupe contrôle.

e. Effet des variables médicales (cf. tableau 2.1)

En ce qui concerne les variables médicales, les groupes de patients avec RTAM droite ou gauche ne diffèrent pas en termes d'âge de début ($t(23)=-0,46$; ns), d'âge à la chirurgie ($t(23)=0,83$; ns), du délai post-opératoire ($t(23)=-0,13$; ns), et de la présence de MAE ($\text{Chi}^2=1,10$; $df=1$; ns). En revanche, on observe une durée de la maladie plus importante chez les patients avec RTAM-G (8,04 ans) que chez les patients avec RTAM-D (5,09 ans ; $t(23)=3,22$; $p<.005$).

Par ailleurs, la présence de MAE n'interfère pas avec les performances expérimentales, excepté pour le pourcentage de RC de visages neutres, qui est plus important en cas de médication (50%) que sans (28% ; $t(23)=2.42$; $p<.05$).

En outre, l'âge de début, l'âge à la chirurgie et le délai post-opératoire ne sont pas significativement corrélés avec les scores de mémoire émotionnelle. A l'inverse, plus la durée de l'épilepsie a été longue, plus les patients commettent de FR de visages négatifs

($r=0,41$; $p<.05$) et de mots neutres ($r=-0,37$; $p<.05$), et plus faibles sont les indices de recollection et de familiarité lors de la reconnaissance de mots neutres ($r=-0,43$; $p<.05$).

3) Corrélations avec les mesures émotionnelles

Les résultats obtenus par les patients aux épreuves de mesures émotionnelles sont présentés dans le tableau 2.4.

Tableau 2.4

Scores obtenus par les patients avec RTAM droite ou gauche aux épreuves de mesures émotionnelles.

		RTAM-D	RTAM-G
TREFE	Joie	11,46 ± 1,33	11,18 ± 1,54
	Peur	9,77 ± 1,74	9,66 ± 1,96
	Neutre	11,38 ± 1,12	9,73 ± 2,00
CBCL	Retrait	58,44 ± 7,62	58 ± 7,59
	Problèmes somatiques	56,44 ± 6,67	53,7 ± 5,21
	Anxiété / dépression	60,92 ± 7,51	59,89 ± 7,03
	Problèmes sociaux	58 ± 7,98	61,5 ± 10,38
	Problèmes de pensée	51,56 ± 3,09	59,8 ± 11,04
	Attention	57,22 ± 7,03	62,3 ± 11,58
	Comportement délinquant	54,89 ± 5,81	53,9 ± 4,65
	Agressivité	50,78 ± 1,3	56,2 ± 7,62
RCMAS		53,23 ± 9,88	46,33 ± 13,30

Les performances au TREFE ont été classées comme normatives ou pathologiques en référence à un score cut-off (Golouboff, Jambaqué & Fiori, thèse non publiée). Sur les 25 patients, 9 (4 gauches) étaient déficitaires lors de l'identification de la peur, 4 (2 gauches) avaient des difficultés pour identifier la joie et 3 (2 gauches) ont présenté un déficit d'identification de la neutralité. Globalement, la peur est plus difficilement identifiée que la joie et la neutralité ($F(2,46)=10,42$; $p<.0001$), mais le nombre de

patients déficitaires ne dépend pas du côté de la résection temporale (cf. tableau 2.5) et l'efficacité moyenne dans chaque groupe ne diffère pas ($F(1,23) < 1$; ns).

Tableau 2.5

Evaluation de la capacité à identifier la joie, la peur et la neutralité sur des visages au TREFE : pourcentages de patients avec RTAM droite et gauche classés comme normaux.

	RTAM-D	RTAM-G	Fisher exact test two-sided
Joie	83,33%	72,73%	p=0,58
Peur	66,67%	54,55%	p=1,13
Neutralité	83,33%	72,73%	p=1,26

Les scores du TREFE ne corrélaient pas significativement avec les variables médicales, sauf pour l'habileté à identifier la peur qui est meilleure lorsque l'épilepsie a commencé plus tard ($r=.43$; $p<.05$). Cette observation confirme l'impact négatif d'un début d'épilepsie précoce sur l'identification de l'expression faciale de peur déjà décrite par Golouboff et al. (2008).

En ce qui concerne le questionnaire d'Achenbach, 22 patients au total ont obtenu au moins un score limite ou pathologique à une échelle ou plus. Parmi eux, 5 patients (3 gauches) ont obtenu un score limite ou pathologique à l'échelle d'anxiété/dépression ; 6 patients (5 gauches) ont obtenu un score limite ou pathologique à l'échelle de problème sociaux. Les scores T ne sont pas significativement liés à la latéralité de l'atteinte (tests t de Student, tous les $ps>.05$). Par ailleurs plus longue a été la durée de l'épilepsie, plus élevés sont les scores de retrait ($r=0,59$; $p<.05$), de problèmes sociaux ($r=0,66$; $p<.05$), de problèmes de pensées ($r=0,60$; $p<.05$), de troubles attentionnels ($r=0,60$; $p<.05$) et d'agressivité ($r=0,66$; $p<.05$). De plus, l'anxiété/dépression ($r=0,58$; $p<.05$) et les

problèmes d'attention ($r=0,65$; $p<.05$) et d'agressivité ($r=0,58$; $p<.05$) diminuent au fur et à mesure que le délai post-opératoire augmente.

A l'échelle RCMAS, 2 patients (1 gauche) ont obtenu un score pathologique d'anxiété. Les scores ne diffèrent pas entre les groupes avec RTAM droite et gauche ($t(23)=1,43$; ns) et ne sont pas corrélés avec les variables médicales.

Globalement, plus les patients sont anxieux, tel qu'évalué par le questionnaire d'Achenbach ($r=-0.51$) et la RCMAS ($r=-0.56$), et moins ils se montrent efficaces pour reconnaître les visages joyeux ($ps<.05$). Par ailleurs, des scores élevés aux échelles de retrait ($r=-0,54$), de problèmes sociaux ($r=-0,52$), de problèmes de pensée ($r=-0,57$), de troubles attentionnels ($r=0,56$) et d'agressivité ($r=-0,62$), sont associés à moins de RC de visages exprimant la joie ($ps<.05$). Toutefois, ces relations ne sont pas équivalentes dans les deux groupes de patients.

Le tableau 2.6 présente les corrélations entre les scores de mémoire de visages émotionnels et les différents scores de mesures émotionnelles chez les patients avec RTAM droite ou gauche.

Chez les patients avec RTAM-G, la reconnaissance de visages émotionnels est significativement corrélée avec des mesures émotionnelles alors que ce n'est pas le cas pour les patients avec RTAM-D. Dans le groupe RTAM-G, la capacité à identifier l'expression de joie est positivement corrélée avec le taux de RC de visages joyeux et la capacité à identifier l'expression de peur est positivement corrélée avec le sentiment de familiarité associé à la reconnaissance de visages exprimant la peur. En outre, plus important est le retrait, l'anxiété, les problèmes sociaux les problèmes de pensée et l'agressivité, moins la reconnaissance de visages joyeux est efficace chez les patients avec RTAM-G. De plus, la recollection de visages joyeux diminue également lorsque l'anxiété auto-évaluée est grande.

Tableau 2.6 :

Corrélations entre les scores de mémoire des visages exprimant la joie et la peur, et les scores au TREFE, questionnaire d'Achenbach (CBCL) et RCMAS.

		RTAM-D								RTAM-G							
		TREFE Joie	CBCL Retrait	CBCL Anxiété	CBCL Prob, sociaux	CBCL Prob, de pensée	CBCL Attention	CBCL Agressivité	RCMAS	TREFE Joie	CBCL Retrait	CBCL Anxiété	CBCL Prob, sociaux	CBCL Prob, de pensée	CBCL Attention	CBCL Agressivité	RCMAS
Joie	RC	0,16	-0,06	-0,37	-0,06	0,21	-0,20	-0,52	-0,33	0,64	-0,93**	-0,64	-0,78**	-0,85**	-0,71**	-0,82**	-0,81**
	Rec	0,09	0,36	-0,06	-0,60	0,23	-0,19	-0,14	-0,06	0,29	-0,59	-0,12	-0,33	-0,47	-0,18	-0,53	-0,67*
	Fam	0,30	0,41	-0,07	0,11	0,44	0,20	-0,61	-0,34	0,10	-0,64	-0,52	-0,54	-0,63	-0,42	-0,42	-0,47
		RTAM-D								RTAM-G							
		TREFE Peur	CBCL Retrait	CBCL Anxiété	CBCL Prob, sociaux	CBCL Prob, de pensée	CBCL Attention	CBCL Agressivité	RCMAS	TREFE Peur	CBCL Retrait	CBCL Anxiété	CBCL Prob, sociaux	CBCL Prob, de pensée	CBCL Attention	CBCL Agressivité	RCMAS
Peur	RC	0,13	0,59	0,20	0,17	0,35	0,25	-0,21	0,16	0,59	-0,05	-0,37	-0,12	-0,17	-0,11	-0,20	-0,29
	Rec	0,19	-0,27	0,31	-0,02	-0,58	-0,56	-0,21	0,06	-0,23	-0,28	-0,45	-0,18	-0,14	-0,35	-0,22	-0,26
	Fam	0,07	0,29	0,17	0,29	0,61	0,32	-0,33	0,19	0,72*	0,06	-0,50	0,06	0,12	0,19	0,09	0,19

Rec = recollection; Fam = familiarity; *p<.05 **p<.01

A l'inverse de ce qui est observé pour les visages, on ne retrouve aucune corrélation significative entre la mémoire de mots émotionnels et les scores de mesures émotionnelles.

V – Discussion

Cette première étude visait à explorer la mémoire émotionnelle chez des enfants et adolescents avec RTAM. L'influence de l'émotion sur la mémoire a été examinée grâce à des tâches de reconnaissance de visages et de mots émotionnels et neutres ; les processus mnésiques de recollection et de familiarité ont été étudiés avec le paradigme R/K/G. Des mesures émotionnelles additionnelles (identification d'expressions faciales émotionnelles et questionnaires socio-émotionnels) ont été utilisées afin mettre en évidence des facteurs de modulation éventuels.

Nous nous attendions en premier lieu à ce que les patients avec RTAM ne présentent pas de majoration émotionnelle des souvenirs, contrairement aux sujets contrôles. Cette première hypothèse a été partiellement confirmée, selon le type de matériel considéré.

Premièrement, nos résultats concernant les visages ont révélé que les effets de l'émotion sur la mémoire étaient différents chez les patients et les sujets contrôles. Comme attendu, les sujets contrôles étaient plus performants pour reconnaître les visages émotionnels que les visages neutres. Les visages constituent un stimulus avec une connotation sociale forte et la capacité de catégorisation des expressions faciales émotionnelles apparaît dès les premiers mois de vie (Nelson, 1987). Cependant, cette capacité continue de se développer entre 3 et 9 ans, alors que l'enfant est de plus en plus

fréquemment confronté à des situations d'interaction sociale (Boyatzis et al., 1993; Camras & Allison, 1985). La mémoire des visages émerge également précocement et est altérée chez les enfants avec une ELT droite (Beardsworth & Zaidel, 1994). Contrairement aux enfants contrôles, les patients avec RTAM ne mémorisent pas mieux les visages exprimant la joie que les visages neutres, mais ils présentent la même majoration émotionnelle pour les souvenirs de visages exprimant la peur. Ce dernier point sera discuté dans la suite de la discussion.

Deuxièmement, concernant la mémoire des mots, on observe également une majoration émotionnelle des souvenirs chez les enfants contrôles mais pas chez les patients avec RTAM. Toutefois, à la différence des visages, la mémoire de mots émotionnels ne repose pas sur la recollection mais sur la familiarité chez les contrôles. Cette observation est en contradiction avec des données de la littérature qui rapportent que la reconnaissance mnésique de mots est reposerait plus sur la recollection et la reconnaissance mnésique de visages reposerait plus sur la familiarité (Bird & Burgess, 2008 ; Gardiner & Java, 1990). Bird et Burgess (2008) supposent que les associations pré-expérimentales liées aux mots sous-tendent la reconnaissance basée sur la recollection tandis que de telles associations n'existent pas pour les visages non familiers. Dans notre étude cependant, la majoration des souvenirs de mots négatifs ne repose pas sur une recollection et en conséquence elle peut difficilement être expliquée par des associations en mémoire sémantique.

La mémoire émotionnelle n'est pas apparue comme fortement dépendante de facteurs médicaux. La présence d'un traitement avec des MAE et la durée de l'épilepsie active sont associées à une augmentation du nombre de FR (mots et visages neutres, visages de peur). Peu d'études ont démontré les effets négatifs des MAE sur la mémoire (Helmstaedter, et al., 2010). Loring et Meador (2004) rapportent les résultats d'une

seule étude qui suggérait des effets néfastes possibles du clobazam sur la mémoire (Seidel & Mitchell, 1999). De plus, plus la durée de l'épilepsie était étendue, plus la recollection et la familiarité associée à la reconnaissance de mots neutres étaient faibles. Ce dernier point confirme qu'une intervention chirurgicale précoce en cas d'ELT réfractaire a un impact bénéfique sur le fonctionnement mnésique des enfants.

Il est possible de s'interroger sur les raisons d'une préservation de la majoration des souvenirs de visages exprimant la peur chez les patients. Trois explications alternatives peuvent être avancées compte tenu des différentes théories du traitement des émotions. Tout d'abord, la théorie des émotions primaires postule que le traitement émotionnel est modulaire et que l'amygdale, au sien du LTM, est la structure dédiée au traitement de la peur (Adolphs, 2008). Notre groupe de patients présente des lésions unilatérales du LTM qui sont apparues tôt dans l'enfance. Il est possible d'imaginer que, grâce à l'effet de la plasticité cérébrale, les fonctions prises en charge par le LTM lésé ont été transférées au LTM contro-latéral, ce qui a permis de préserver les mécanismes de majoration émotionnelle. En second lieu, selon les théories bi-dimensionnelles des émotions, la peur est considérée comme expression émotionnelle plus intense que la joie (Russell, 1980). En effet, nous avons mis en évidence une intensité plus forte des visages exprimant la peur par rapport aux visages joyeux, lorsque les stimuli ont été jugés par de jeunes adultes. La majoration émotionnelle pourrait donc être préservée seulement pour les stimuli très intenses, tels que les visages exprimant la peur. Or les mots émotionnels n'ont pas été jugés comme moins intenses que les visages émotionnels et à la fois les mots positifs et négatifs ont été notés comme hautement intenses. En conséquence, les théories bi-dimensionnelles des émotions ne peuvent pas expliquer l'absence de majoration émotionnelle de la mémoire des mots dans le groupe avec RTAM. Récemment enfin, les théories d'évaluation des émotions

(appraisal theories of emotion ; Brosh, Pourtois & Sander, 2010) ont suggéré que la peur est une émotion plus pertinente que la joie pour la survie de l'espèce et l'adéquation des comportements sociaux. L'amygdale agit alors comme un détecteur de pertinence au niveau cérébral (Sander, Grandjean & Scherer, 2005). La préservation de l'effet de l'expression de peur en cas de RTAM précoce pourrait être liée à une préservation de la capacité à détecter la pertinence chez ces enfants. Les mots émotionnels sont en revanche moins pertinents dans le jeu des interactions sociales que l'expression faciale de peur, ce qui expliquerait l'absence de majoration des souvenirs des mots négatifs chez les patients.

Les résultats concernant les processus de recollection et de familiarité peuvent par ailleurs nous aider à comprendre la préservation de l'effet de la peur sur la mémoire chez les patients. En effet, même si à la fois les enfants contrôles et les patients montraient une majoration des souvenirs de visages exprimant la peur, la reconnaissance de ces visages est sous-tendue par la recollection chez les contrôles alors qu'elle repose sur un sentiment de familiarité chez les patients. Ainsi, les enfants contrôles reproduisent les résultats de Ochner (2000) qui observait un rehaussement du sentiment de recollection pour les stimuli négatifs chez des adultes. Au contraire, les patients avec RTAM présentent une altération du processus de recollection spécifique de la majoration émotionnelle des souvenirs de visages exprimant la peur. La mémoire de visages exprimant la peur semble ainsi reposer sur des processus différents dans le développement normal et en cas d'atteinte unilatérale du LTM. Nos résultats sont partiellement en accord avec l'étude de Aly, Knight et Yonelinas (2010), qui décrit que des adultes présentant des lésions du LTM sont gênés pour reconnaître des visages et des mots sur la base de la recollection mais pas de la familiarité. Les auteurs postulent que la reconnaissance de visages est préservée en cas d'atteinte du LTM car elle repose

normalement sur la familiarité, dépendant du PRC. En effet, les visages possèdent des attributs identitaires uniques qui conduisent à une situation unique d'encodage lors des tâches mnésiques expérimentales. Lors de la phase d'encodage, chaque visage reçoit un « boost » important de la familiarité (Aly, Knight & Yonelinas, 2010, p.3946), et cela permettrait que la reconnaissance basée sur la familiarité soit suffisante pour que les patients discriminent entre anciens et nouveaux stimuli lors de la phase de reconnaissance.

Au total, nos résultats indiquent une implication forte des structures du LTM dans la modulation émotionnelle des souvenirs et dans le processus de recollection.

Notre deuxième point d'interrogation concernait les relations entre la mémoire émotionnelle et les mesures émotionnelles en cas de RTAM chez l'enfant et l'adolescent. En premier lieu, bien que la latéralité de l'atteinte n'affectait pas la mémoire émotionnelle et la capacité d'identifier des expressions faciales émotionnelles, les corrélations entre ces tâches se sont révélées différentes chez les patients avec RTAM droite ou gauche. En effet, dans le groupe avec RTAM-D, il n'y a pas de corrélation entre reconnaissance mnésique de visages émotionnels et identification des expressions faciales émotionnelles. A l'inverse, dans le groupe avec RTAM-G, les patients qui avaient des difficultés à identifier la joie sur des visages étaient aussi ceux qui présentaient les performances les plus faibles de reconnaissance et de recollection de visages joyeux. Glogauet al. (2004) avaient déjà rapporté une relation entre déficits de mémoire et d'indentification d'expressions faciales émotionnelles chez des adultes avec une ELT gauche mais pas droite. Nos observations étendent donc les résultats de l'étude de Glogau et al. (2004) aux enfants et adolescents avec RTAM. La performance des enfants avec RTAM-G dans la tâche de mémoire émotionnelle est probablement influencée par des difficultés pré-existantes au niveau de la perception des expressions

faciales émotionnelles. Ceci peut s'expliquer notamment par la nature verbale de la tâche d'identification des expressions faciales émotionnelles qui nécessite de dénommer l'émotion exprimée et par la fréquence des problèmes de dénomination observées chez les enfants avec une ELT gauche (Jambaqué et al., 2007). A l'inverse, aucune association entre identification et mémoire des visages émotionnels n'a été mise en évidence dans le groupe avec RTAM-D, ce qui réplique les résultats rapportés chez des adultes avec RTAM unilatérale par Brierley et al. en 2004. Les auteurs interprètent ce résultat en termes d'indépendance entre perception et mémoire émotionnelle mais nos observations suggèrent plutôt que la perception et la mémoire émotionnelle sont liées si sont évaluées toutes les deux à l'aide de visages et en fonction de la latéralité de l'atteinte cérébrale.

En second lieu, nous nous sommes intéressés aux effets de facteurs socio-émotionnels sur la mémoire émotionnelle. Notre troisième hypothèse a été partiellement confirmée puisque l'influence de l'état socio-émotionnel dépend elle aussi de la latéralité de la l'épilepsie. A nouveau, les patients avec RTAM-G qui présentent le plus de problèmes comportementaux et émotionnels sont ceux qui ont le plus de difficultés à mémoriser des visages joyeux. Les problèmes socio-émotionnels qui perturbent la mémoire de visages joyeux sont plus particulièrement l'anxiété, le retrait, les problèmes sociaux, les problèmes de pensée, les troubles attentionnels et l'agressivité. Malgré la similarité des profils socio-émotionnels dans les deux groupes de patients, cette relation n'est exprimée qu'en cas de RTAM-G.

En résumé, les patients avec RTAM-D ou gauche diffèrent uniquement dans la façon dont les processus de perception émotionnelle et les problèmes socio-émotionnels influencent le souvenir des visages joyeux. Dans le groupe des RTAM-Gs, l'anxiété et les troubles d'indentification de la joie peuvent expliquer l'absence de majoration

émotionnelle de la reconnaissance de visages joyeux. En cas de RTAM-D en revanche, il n'y a pas de lien entre l'absence de majoration mnésique pour les visages joyeux et les différentes mesures émotionnelles. Ainsi, il apparaît que cette absence de majoration pourrait être une conséquence directe de la lésion du LTM. La situation apparaît plus complexe dans le cas des patients avec RTAM-G puisque l'atteinte du LTM gauche pourrait engendrer à la fois les troubles émotionnels et mnésiques, mais l'anxiété pourrait également expliquer la préservation de l'augmentation de la mémoire pour les visages exprimant la peur. L'anxiété infantile est en effet associée à un biais de mémoire à l'égard des stimuli négatifs, en comparaison avec des stimuli positifs ou neutres (Reid, Salmon, Lovibond, 2006).

En conclusion, cette première étude a montré que la modulation émotionnelle des souvenirs est perturbée chez l'enfant avec un dysfonctionnement du LTM. Néanmoins, la mémoire des visages exprimant la peur est préservée, mais sous-tendue par la familiarité plutôt que par la recollection comme les enfants sains. La mémoire émotionnelle est également liée à des facteurs socio-émotionnels, selon la latéralité de la RTAM. Une prise en charge chirurgicale précoce des enfants avec une ELT pharmaco-résistance serait un moyen de préserver la reconnaissance mnésique des visages exprimant la peur.

Partie 2 : Contributions expérimentales

***ETUDE 2 – Bases cérébrales de l’encodage de visages
exprimant la peur au cours du développement cognitif :
Etude en IRMf évènementielle***

Article en Annexe VII :

Pinabiaux, Hertz-Pannier, Chiron, Rodrigo, Jambaqué & Noulhiane.
Developmental course of neural networks for emotional modulation of memory
in children and adolescents. Soumis à Nature Neuroscience

I – Objectif et Hypothèses

L'objectif de cette deuxième étude est de caractériser les changements développementaux des réseaux cérébraux impliqués dans l'encodage efficace de visages exprimant la peur chez le grand enfant (8-12 ans) et l'adolescent (13-17 ans). Compte tenu de ce que nous savons des réseaux développementaux de la mémoire épisodique (Menon, Boyett-Anderson & Reiss, 2005; Ghetti et al., 2010; Maril et al., 2011, 2010; Ofen et al., 2007), nous porterons un intérêt particulier aux activations et aux changements développementaux au sein du lobe temporal médian (LTM) - et plus spécifiquement au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe – et du cortex pré-frontal (CPF). Des analyses par régions d'intérêt (ROIs) et des méthodes non-paramétriques sur l'ensemble du cerveau seront employées dans ce but. Globalement, les adolescents devraient engager un réseau plus spécialisé et proche de celui de l'adulte, comparativement aux enfants. Nous nous attendons en outre à une variation des activations hippocampiques en fonction de l'âge et à un désengagement des régions pré-frontales chez les 13-17 ans, en accord avec les modèles neuro-comportementaux de l'adolescence (Casey, Getz, & Galvan, 2008 ; Ernst, Pine & Hardin, 2006 ; Nelson Leibenluft, McClure & Pine, 2005). Enfin, nous nous sommes intéressés spécifiquement aux changements développementaux de recrutement des régions du LTM lors de la recollection et de la familiarité de visages exprimant la peur et neutres.

II – Méthodes

1) Participants

Vingt-quatre enfants et adolescents sains répartis dans deux groupes d'âge ont participé à cette étude. L'âge moyen dans le groupe 8-12 ans ($n=12$; 5 filles) était de 10,46 ans ($\pm 1,64$) et l'âge moyen dans le groupe 13-17 ans ($n=12$; 6 filles) était de 15,28 ans ($\pm 1,40$). Les participants ne présentaient pas d'antécédent neurologique, et avaient une efficacité cognitive et des performances mnésiques normatives (Wechsler Intelligence Scale for Children – IV, 2005; Rivermead Behavioral Memory Test ; Wilson, Ivani-Chalian, Besag, & Bryant, 1993). Les consentements éclairés des participants et de leurs parents ont été obtenus en accord avec les recommandations du comité de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (CPP Ile de France VI, Protocole C08-12, ID RCB: 2008-A00683, Paris, France). La dominance hémisphérique pour le langage a été évaluée grâce à une tâche robuste de génération de phrases (Hertz-Pannier et al., 2002). En moyenne, les deux groupes présentent une dominance gauche pour le langage. La méthodologie et les données relatives à cette tâche sont présentées en Annexe IV.

2) Adaptation à l'IRMf : justifications méthodologiques

Dans un premier temps, une adaptation en IRMf du paradigme comportemental de mémoire émotionnelle (Etude 1) a été testée chez des adultes pilotes et chez 6 enfants (3 patients et 3 volontaires sains). Cette version initiale du paradigme IRMf comprenait l'encodage de 24 visages (8 pour la joie, 8 pour la peur et 8 neutres) et de 24 mots (8 positifs, 8 négatifs et 8 neutres) ainsi que la reconnaissance des items dans l'aimant. Néanmoins, le faible nombre de stimuli par condition n'a pas permis de mettre en évidence des activations robustes au niveau individuel. En conséquence, une refonte du

paradigme a été effectuée, en prenant en compte d'une part la nécessité d'augmenter le nombre de stimuli et d'autre part la faisabilité de l'étude en termes de temps d'acquisition dans la machine. Ces contraintes nous ont conduits à restreindre l'acquisition des images fonctionnelles à la phase d'encodage des stimuli, ce qui permettait d'augmenter considérablement le nombre de stimuli. En outre, le nombre de conditions a été revu à la baisse afin d'augmenter le nombre d'images acquises par condition et de gagner en puissance statistique. Ainsi, la seconde version du protocole interroge uniquement la mémoire de visages neutres ou exprimant la peur. Notre choix s'est porté vers la peur car il s'agit d'une expression faciale généralement intense (Russell, 1980), pertinente dans les interactions sociales (Sander, Grandjean & Scherer, 2005) et connue pour être associée à des activations robustes de l'amygdale (Murty et al., 2010).

3) Matériel

L'augmentation du nombre de stimuli a nécessité le recours à une nouvelle base de données, plus fournie que le TREFE. Le matériel expérimental était constitué de 54 visages adultes exprimant la peur et 54 visages neutres sélectionnés dans la base de données FACES (Ebner, Riediger & Lindenberger, 2010). Le sexe et l'âge (jeune vs. âge moyen vs. âgés) des modèles ont été contrôlés. Afin d'optimiser le focus attentionnel sur l'expression faciale, nous avons appliqué la même transformation aux photographies que dans l'épreuve du TREFE vue précédemment (Golouboff et al., 2008). L'intensité émotionnelle des visages a été jugée sur une échelle en 5 points par 20 jeunes adultes (âge moyen 22 ans \pm 1,78). Comme attendu, les visages exprimant la peur ont été jugés comme très intenses ($4,64 \pm 0,9$).

Les fragments de visages utilisés lors de l'encodage ont été créés selon la même procédure que dans l'étude 1.

4) Procédure expérimentale

En amont de la session expérimentale, les participants et leurs parents ont été informés de la procédure et ont signé un formulaire de consentement. Un questionnaire médical était administré par le médecin réalisant l'inclusion, et les éventuelles contre-indications à l'IRM étaient vérifiées.

a. Encodage

La tâche d'encodage était similaire à celle de l'étude 1 (cf. figure 2.1) et réalisée dans la machine. Chaque visage à mémoriser et chaque fragment était présentés 5 secondes, précédés d'une croix de fixation de 1 seconde. La durée totale d'un évènement était de 12 secondes. Des boutons-manettes permettaient au sujet de répondre à la tâche de reconnaissance immédiate de fragment de visage (oui à droite, non à gauche).

Un entraînement à la tâche d'encodage était proposé aux participants. Pour les participants les plus jeunes, la session d'entraînement avait lieu dans une fausse IRM « zéro Tesla », afin de les familiariser avec le bruit de la machine, l'antenne et les boutons réponses, et de les entraîner à rester immobile. Une fois l'entraînement réalisé, le participant était installé par la manipulatrice en radiologie médicale dans l'aimant 3 Teslas. Des bouchons d'oreilles étaient fournis afin de diminuer la sensation de bruit pendant les acquisitions, puis un casque était disposé afin de permettre au participant de nous entendre entre chaque séquence.

L'acquisition des images fonctionnelles était divisée en 6 séquences de 24 évènements chacune ; 36 visages exprimant la peur et 36 visages neutres étaient présentés deux fois chacun (séquences 1 à 3 : première présentation, séquences 4 à 6 : seconde présentation) afin d'obtenir un signal BOLD suffisant et pour faciliter l'encodage en mémoire. Un écran d'instruction était présenté avant le début de chaque

séquence pendant une durée de 7200 ms et les images acquises pendant ce délai n'étaient pas conservées, afin de permettre un équilibrage du signal. Entre chaque séquence, nous nous renseignions sur le bien-être du participant, lui communiquions l'avancement du protocole et lui rappelions de rester immobile.

b. Procédure d'imagerie

Les acquisitions ont été effectuées grâce à un scanner Magnetom Siemens 3 Tesla au sein du Laboratoire de Recherche Biomédicale (Directrice : Docteur Lucie Hertz-Pannier, NeuroSpin, CEA, Saclay). En premier lieu, des images anatomiques haute résolution pondérées en T1 ont été acquises en 7 minutes 46 secondes (Temps de répétition = 2300 ms ; temps d'écho = 2,98 ms ; field of view = 256 mm ; matrice = 64*64 ; 160 coupes sagittales, 1 mm isotropique). Pendant chacune des six séquences d'encodage d'une durée de 5 minutes 23 secondes, 123 images fonctionnelles EPI pondérées en T2* ont été acquises (Temps de répétition = 2400 ms ; temps d'écho = 30 ms ; field of view = 192 mm ; matrice = 64*64 ; angle de bascule = 81° ; 40 coupes axiales, 3 mm isotropique). Les trois premiers volumes de chaque série d'images fonctionnelles ont été écartés avant les prétraitements afin de s'assurer de l'équilibration du signal.

c. Reconnaissance et R/K/G

Le test de reconnaissance était administré en dehors du scanner, 30 minutes après la fin de la session d'encodage. Les 72 visages précédemment vus et 36 nouveaux visages (18 de peur, 18 neutres) étaient présentés aléatoirement un par un sur un écran 15 pouces. La procédure de passation était la même que dans l'étude 1.

5) Analyses des données

a. *Données comportementales*

Les pourcentages de reconnaissances correctes (RC) et de fausses reconnaissances (FR) ont été recueillis. Dans un premier temps, des ANOVAs ont été appliquées à ces variables dépendantes avec l'âge (8-12 ans vs. 13-17 ans) comme facteur inter-groupe et l'expression faciale (peur vs. neutre) comme facteur intra-groupe. Puis, des coefficients de corrélations non paramétriques de Pearson ont été calculés pour établir le lien entre l'âge et l'effet de mémoire émotionnelle, défini comme étant la différence entre le pourcentage de RC de visages exprimant la peur et de RC de visages neutres. En outre, une ANOVA a été conduite sur les taux de réponses R et K calculés à partir des RC de visages exprimant la peur et neutres dans chaque groupe. Des coefficients de corrélations non paramétriques de Pearson ont été calculés également entre ces taux et l'âge des sujets.

b. *Analyses IRMf*

i. *Prétraitements*

Les images ont été prétraitées et analysées à l'aide du logiciel SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), fonctionnant sous Matlab (<http://www.mathworks.fr>). Les images fonctionnelles ont été corrigées en fonction de l'ordre d'acquisition et réalignées pour corriger les artefacts de mouvements. Les images anatomiques ont été co-registrées avec les images du milieu de l'acquisition (39^{ème} coupe) pour chaque sujet, puis les images anatomiques et fonctionnelles ont été normalisées dans un même espace, en utilisant un template tenant compte de l'âge et du sexe des sujets, créé grâce à la toolbox TOM (Wilke, Holland, Altaye & Gaser, 2008).

Un filtre gaussien isotropique de 5 mm a été finalement appliqué aux images fonctionnelles.

ii. Définition des contrastes

Des analyses individuelles basées sur le modèle linéaire général ont été conduites dans l'espace du template TOM. Le modèle incluait des régresseurs d'intérêt générés en conjuguant les événements avec le modèle canonique de HRF implémenté dans SPM5. Quatre types d'essai de la tâche expérimentale ont été catégorisés en fonction de l'émotion et de la performance mnésique en reconnaissance comme suit : RC peur ; RC neutre ; oubli peur ; oubli neutre. Des fonctions de régression ont été construites pour chacun de ces types d'essai. La combinaison linéaire des régresseurs a été utilisée pour définir les contrastes d'intérêt. Le premier contraste d'intérêt était constitué par la différence entre l'activité cérébrale lors de l'encodage efficace de visages exprimant la peur et neutres tel que $Dm_{peur} > Dm_{neutre}$ et que $Dm = RC - \text{oublis}$ (Dm, Paller & Wagner, 2002). Les autres contrastes d'intérêt concernaient les performances au paradigme R/K/G pour chaque visage efficacement encodé en fonction de l'émotion. Les contrastes faisant apparaître les activations sous-tendant la recollection future sont : $R_{peur} > K_{peur}$ et $R_{neutre} > K_{neutre}$; ceux faisant apparaître les activations permettant la reconnaissance basée sur la familiarité sont : $K_{peur} > \text{oubli peur}$ et $K_{neutre} > \text{oubli neutre}$. Ces contrastes seront examinés spécifiquement dans les ROIs du LTM (voir Annexe V pour l'analyse cerveau entier).

iii. Statistiques

Les effets individuels ont été estimés avec un modèle d'effets fixes sur l'ensemble des 6 séquences d'encodage. Les contrastes ainsi définis au niveau individuel ont ensuite été implémentés dans une analyse de groupe à effets mixtes, à l'aide de la boîte à outils DISTANCE pour SPM5 (Mériaux, Roche, Deheane-Lambertz, Thirion &

Poline, 2006 ; Roche, Mériaux, Keller & Thirion, 2007). L'application d'un modèle à effet mixé permet de prendre en considération l'erreur de mesure des contrastes BOLD dans des groupes présentant une forte variabilité inter-individuelle, comme c'est le cas ici (Mériaux, et al., 2006 ; Roche, et al., 2007). Des test-t ont été calculés par la méthode des permutations (un million de permutations) pour comparer les activations dans le groupe des 8-12 ans et des 13-17 ans. Les analyses de permutations sont conduites sous l'hypothèse non paramétrique et sont bien adaptées aux comparaisons multiples, comme dans le cas de nombreuses ROIs (Holmes, Blair, Watson & Ford, 1996).

iv. Analyses sur le cerveau entier

Les cartes d'activation fonctionnelles faisant état de la comparaison inter-groupes ont été obtenues sur la base du signal BOLD avec seuil non corrigé de $p < .01$ au niveau du voxel, et un seuil de taille de cluster de 5 voxels contigus, au moyen de la boîte à outils DISTANCE. Dans un second temps, les valeurs moyennes de contraste individuelles ont été extraites pour chaque cluster activé avec la boîte à outil MarsBar (<http://marsbar.sourceforge.net>) puis corrélées avec l'âge et l'effet de mémoire émotionnelle (corrélations non paramétriques de Spearman).

v. Analyses par région d'intérêt

Huit ROIs ont été construites au sein des LTM droit et gauche : amygdale, tête, corps et queue de l'hippocampe, cortex entorhinal, cortex perirhinal (CPR), cortex parahippocampique (CPH) et cortex temporo-polaire (CTP). Elles ont été définies anatomiquement et délimitées manuellement par Marion Noulhiane suivant une procédure bien établie (De Vanssay-Maigne et al., 2011 ; Noulhiane et al., 2006 ; 2008). Les frontières le long de l'hippocampe et des cortex adjacents ont été identifiées à l'aide de repères anatomiques définis chez l'adulte (Duvernoy & Bourgouin, 1999 ;

Insausti et al., 1998 ; Pruessner et al., 2002) et plus récemment chez l'enfant (Insausti, Cebada-Sanchez & Marcos, 2010). Compte-tenu des évolutions développementales au sein de l'hippocampe (Gogtay et al., 2006), les ROIs ont été dessinées manuellement sur le sujet le plus jeune, celui d'âge moyen et le plus âgés dans les deux groupes. Ces ROIs ont ensuite été co-registrées afin d'obtenir une normalisation spatiale.

Trois ROIs ont été également choisies au niveau du CPF : le cortex cingulaire antérieur (CCA), le CPF ventro-médian (CPFVM) et le CPF dorso-latéral (CPFDL). Ces ROIs ont été obtenues au moyen de la boîte à outil wfu-pickatlas pour SPM5 (http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/). Etant donné la maturation tardive du CPF (Casey, Giedd & Thomas, 2000), nous avons utilisé ces ROIs en faisant l'hypothèse qu'elles engloberaient les régions déterminées chez les plus jeunes, comme cela a été fait dans d'autres études (e.g. Guyer et al., 2008 ; Nelson et al., 2003).

Les activations dans les ROIs ont été comparées entre les deux groupes d'âge avec DISTANCE selon la procédure précédemment exposée, et également en comparant les valeurs moyennes de contraste extraites avec MarsBar entre chaque groupe (tests de Mann Whitney) et entre les différentes parties de l'hippocampe dans chaque groupe (tests de Wilcoxon).

IV – Résultats

1) Résultats comportementaux

a. Mémoire émotionnelle

La figure 3.1 présente les pourcentages de RC et de FR des 8-12 ans et des 13-17 ans en fonction de l'expression des visages. Il existe un effet d'interaction significatif entre l'âge et l'expression faciale sur le taux de RC lors du test de reconnaissance mnésique ($F(1,22)=5,38$; $p<.05$). En effet, les visages exprimant la peur sont mieux

reconnus que les visages neutres dans le groupe des adolescents (62 vs. 52% ; $t(11)=2,98$; $p<.025$), mais pas dans le groupe des 8-12 ans (58 vs. 58%, $t(11)=0.169$, ns). Cependant, les performances mnésiques ne sont pas influencées par l'âge et l'effet de mémoire émotionnelle n'est pas corrélé avec l'âge (coefficient de

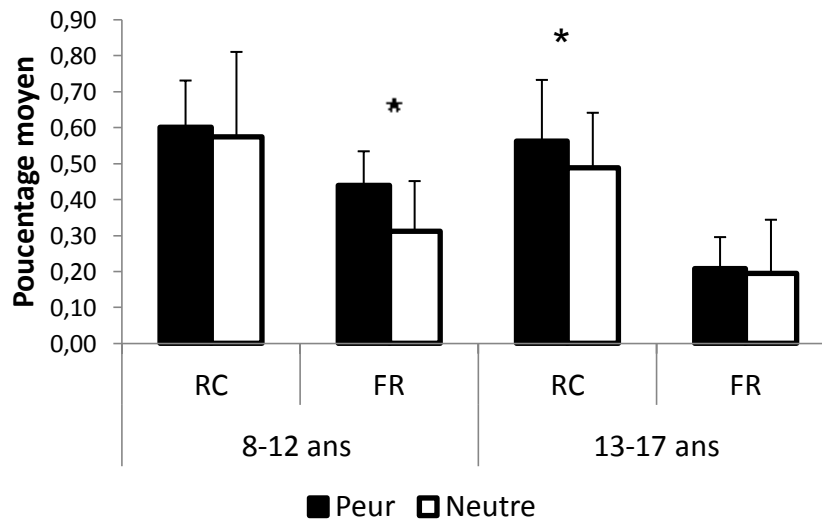


Figure 3.1. Pourcentages de reconnaissances correctes (RC) de fausses reconnaissances (FR) de visages exprimant la peur et neutres dans les groupes 8-12 ans et 13-17 ans. * $p<.05$

Spearman = $-0,27$; ns). En conséquence, les contrastes d'activations entre les deux groupes seront par la suite attribués à des différences de maturation cérébrale et non à des différences en termes de performances.

Toutefois, les enfants âgés de 8 à 12 ans commettent plus de FR (35%) que les 13-17 ans (21,5% ; $t(22)=2,55$; $p<.01$). Par ailleurs, les FR de visages exprimant la peur sont plus fréquentes que celles de visages neutres chez les 8-12 ans (41 vs. 29% ; $t(11)=3,257$; $p<.01$), mais pas chez les 13-17 ans (23 vs. 20%, $t(11)=0,65$; ns).

b. R/K

La figure 3.2 présente les taux de réponses R et K données lors d'une RC en fonction de l'émotion dans chaque groupe.

L'ANOVA ne met pas en évidence d'effet significatif de l'âge ou de l'émotion sur les réponses R/K. A un niveau descriptif néanmoins, on observe plus de réponses R que K pour les visages exprimant la peur chez les 13-17 ans. Par ailleurs, il n'existe pas de supériorité significative d'un des deux types de réponses dans les deux groupes. De même, il n'existe pas de corrélation significative entre les taux de réponses R et K et

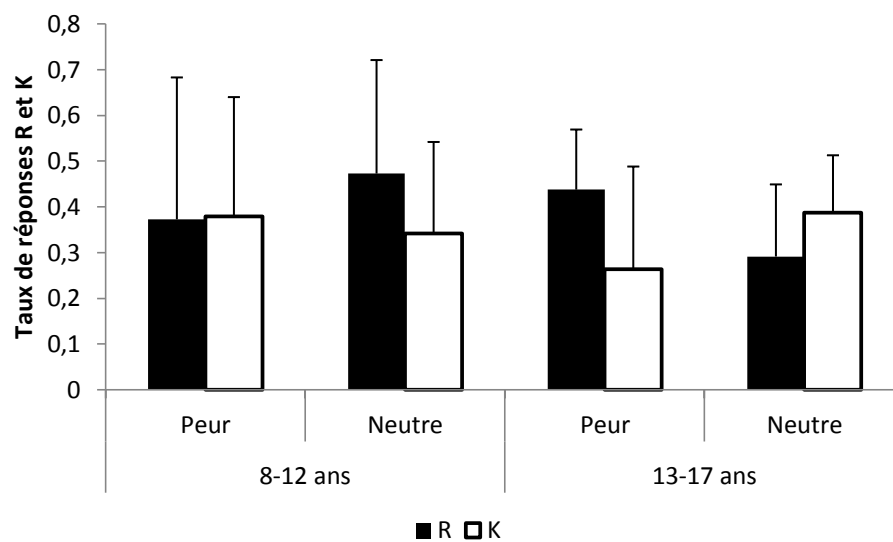


Figure 3.2. Taux de réponses R et K pour les visages exprimant la peur et neutres reconnus dans les deux groupes d'âge.

l'âge, quelle que soit l'émotion. A nouveau, les contrastes d'activations entre les deux groupes pourront donc par la suite être attribués à des différences de maturation cérébrale et non à des différences en termes de performances entre les groupes.

2) Résultats IRMf

a. Analyse cerveau entier

Des différences entre les groupes d'âge sont observées dans les structures mentionnées dans le tableau 3.1. La comparaison entre les deux groupes montre principalement des activations supérieures dans le groupe 13-17 ans par rapport au groupe 8-12 ans au niveau de l'amygdale gauche et du thalamus droit. En revanche, les zones plus activées chez les 8-12 ans que chez les 13-17 ans forment un réseau nettement plus important qui comprend notamment l'insula bilatérale, le gyrus occipital moyen bilatéral, l'hippocampe, le gyrus temporal moyen, le cunéus, le précunéus et le cervelet à droite.

Les valeurs moyennes du contraste extraites à partir des clusters activés dans la comparaison 13-17 ans > 8-12 ans sont tous positivement corrélés avec l'âge. A l'inverse, les valeurs moyennes du contraste extraites à partir des clusters activés dans la comparaison 8-12 ans > 13-17 ans diminuent significativement lorsque l'âge des sujets augmente. En revanche, aucune corrélation significative ne ressort entre les valeurs moyennes du contraste et l'effet de mémoire émotionnelle, pour l'une ou l'autre des comparaisons. Les différences de signal observées sont donc attribuables à la maturation plutôt qu'à l'augmentation des performances.

Enfin, le réseau de mémoire émotionnelle n'est pas influencé par le sexe des sujets.

Tableau 2.1

Effet de l'âge pour le contraste Dm peur > Dm neutre dans l'analyse cerveau entier et corrélations non paramétriques entre la valeur moyenne du contraste dans ces clusters et l'âge.

Contraste	Structure	x	y	y	Taille du cluster	Valeur T	Valeur Z	p	Corrélation avec l'âge (Pearson)
13-17 ans > 8-12 ans									
	Amygdale gauche (noyaux BA et LA)	-21	0	-24	6	1,313	2,967	0,00151	0,525**
	Thalamus droit	18	-36	12	11	1,259	2,863	0,00210	0,410*
8-12 ans > 13-17 ans									
	Insula antérieure gauche	-33	15	3	45	2,710	7,267	0,00000	-0,513*
	Gyrus occipital moyen gauche	-45	-75	12	5	1,469	3,301	0,00048	-0,497*
	Insula antérieure droite	42	24	-3	25	2,130	4,378	0,00001	-0,538**
	Hippocampe droit	36	-15	-12	6	1,879	3,963	0,00004	-0,551**
	Gyrus temporal moyen droit	54	-33	-12	10	1,469	3,445	0,00029	-0,480*
	Thalamus droit	18	-15	-9	6	1,797	3,859	0,00006	-0,720***
	Putamen droit	33	-6	-9	8	1,612	3,562	0,00018	-0,489*
	Gyrus occipital moyen droit	30	-72	21	7	1,663	3,658	0,00013	-0,419*
	Gyrus lingual droit	24	-57	-6	6	1,544	3,446	0,00028	-0,562**
	Cervelet droit	3	-72	-30	22	1,976	4,065	0,00002	-0,662***
	Précunéus droit	12	-69	18	13	1,860	3,927	0,00004	-0,545**
	Cunéus droit	18	-90	18	11	1,934	3,976	0,00004	-0,472*
	Cunéus	0	-93	12	9	1,657	3,648	0,00013	-0,574**

* p<.05; ** p<.01; *** p<.001

b. Analyses par ROIs

i. Mémoire émotionnelle

Les analyses par ROIs au sein du LTM révèlent que la majorité des structures du LTM sont plus activées dans le groupe 8-12 ans que dans le groupe 13-17 ans (cf. tableau 2.2). La figure 3.2 présente les corrélations entre l'âge et la valeur du contraste au sein des ROIs du LTM. Les analyses corrélationnelles confirment les résultats précédents et font clairement apparaître un gradient caudo-rostral : il existe une baisse significative avec l'âge des activations du CTP (droit : $\rho = -0,73$ $p < .0001$; gauche : $\rho = -0,80$ $p < .0001$) et du CPR bilatéraux (droit : $\rho = -0,42$ $p < .05$; gauche : $\rho = -0,46$ $p < .05$), du CE ($\rho = -0,70$ $p < .0005$) et de l'amygdale ($\rho = -0,60$, $p < .005$) gauches, et de la tête (droite : $\rho = -0,44$ $p < .05$; gauche : $\rho = -0,53$ $p < .01$) et du corps (droit : $\rho = -0,60$ $p < .01$; gauche : $\rho = -0,54$ $p < .01$) des hippocampes bilatéraux, alors que les activations bilatérales dans la queue de l'hippocampe (droite : $\rho = -0,28$ ns ; gauche : $\rho = -0,16$ ns) et dans le CPH (droit : $\rho = -0,12$ ns ; gauche : $\rho = -0,15$ ns) ne varient pas avec l'âge. Il est intéressant de rappeler que l'analyse sur le cerveau entier avait permis de montrer une activation plus forte dans le groupe des 13-17 ans au niveau de l'amygdale gauche, alors que les analyses par ROIs semblent au contraire indiquer une activation plus marquée dans le groupe des 8-12 ans. La superposition de ces deux résultats sur une même coupe coronale anatomique montre que les activations de l'amygdale gauche concernent en réalité deux sous-régions différentes. En effet, l'activation dans la partie baso-latérale de l'amygdale corrélée positivement avec l'âge ($\rho = 0,47$; $p < .05$), tandis que l'activation dans la partie centro-médiane est corrélée négativement avec l'âge ($\rho = -0,48$; $p < .05$), comme présenté dans la figure 3.3.

Au sein de l'hippocampe, nous n'observons pas de ségrégation fonctionnelle entre les différentes parties dans le groupe des 8-12 ans. Dans le groupe des 13-17 ans en

revanche, la tête de l'hippocampe (valeur moyenne du contraste=-0.91; sd=0.48) est plus engagée dans l'effet de mémoire émotionnelle que le corps (valeur moyenne=-1.51; sd=0.76; $p<.001$) et la queue (valeur moyenne =-0.84; sd=0.87; $p<.05$).

Tableau 2.2

Comparaisons inter-groupes entre les valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs du LTM.

		8-12 ans		13-17 ans		Z	p
		Moyenne	D.S.	Moyenne	D.S.		
Cortex temporo-polaire	Gauche	1,02	0,45	-0,29	0,18	4,86	<.000001
	Droit	1,28	0,60	-0,51	0,25	5,20	<.000001
Cortex périrhinal	Gauche	0,16	0,46	-0,58	0,44	3,45	.00028
	Droit	0,85	0,62	0,26	0,42	2,51	.0060
Cortex entorhinal	Gauche	0,44	0,30	-0,49	0,22	4,80	<.000001
	Droit	0,57	0,33	0,53	0,46	0,23	.41
Amygdale	Gauche	0,55	0,35	-0,63	0,24	4,99	<.000001
	Droit	0,57	0,49	0,50	0,38	0,39	.35
Tête de l'hippocampe	Gauche	0,13	0,40	-0,65	0,34	2,93	.0017
	Droit	0,21	0,71	-1,16	0,63	4,01	.000030
Corps de l'hippocampe	Gauche	-0,05	0,41	-0,85	0,44	3,76	.000085
	Droit	0,44	0,44	-2,18	1,08	4,77	<.000001
Queue de l'hippocampe	Gauche	-0,10	0,53	-0,46	0,34	1,55	.060
	Droit	0,67	1,05	-1,21	1,39	3,27	.00054
Cortex parahippocampique	Gauche	-0,63	0,98	-1,15	0,40	1,57	.058
	Droit	-0,59	0,81	-0,88	0,43	1,08	.14

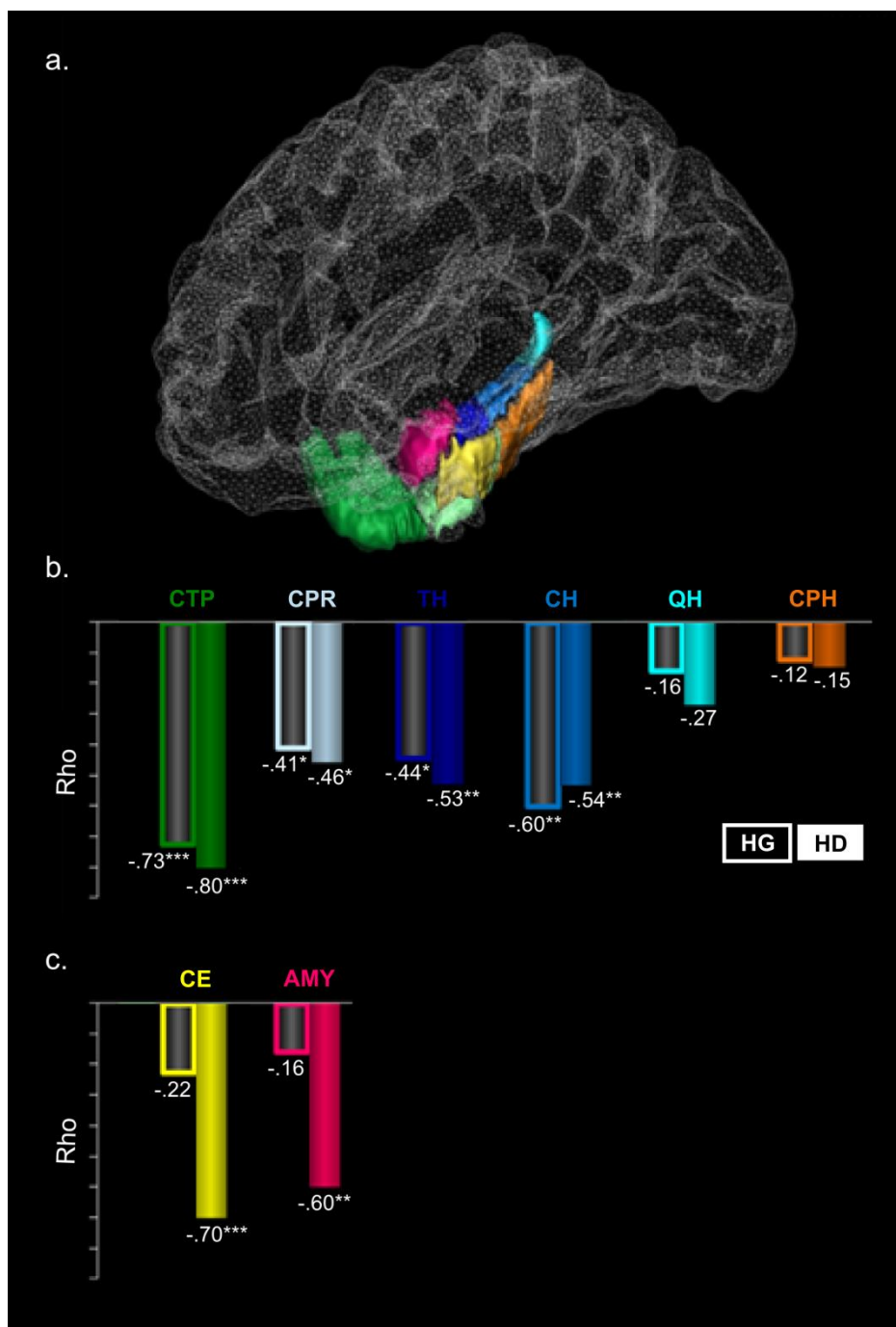


Figure 3.2 : Activations liées à l'âge au sein des ROIs du LTM. (a) Vue tri-dimensionnelle des ROIs sur une coupe T1 sagittale d'un sujet représentatif ; (b) Corrélations non paramétriques entre l'âge et le contraste Dm peur > Dm neutre : gradient caudo-rostral dans le LTM ; (c) Corrélations non paramétriques entre l'âge et le contraste dans le CE et l'AMY. HG=hémisphère gauche ; HD=hémisphère droit ; CTP=cortex temporo-polaire ; CPR=cortex périrhinal ; CE=cortex entorhinal ; AMY=amygdale ; TH=tête de l'hippocampe ; CH=corps de l'hippocampe ; QH=queue de l'hippocampe ; CPH= cortex parahippocampique. [* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$].

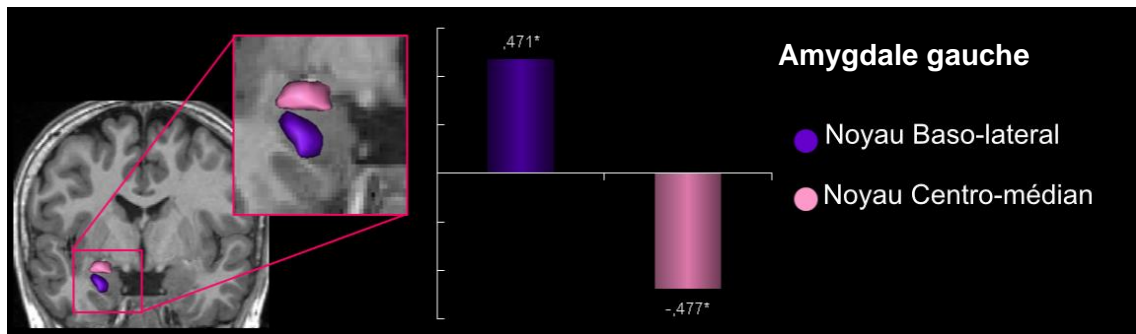


Figure 3.3 : Vue tri-dimensionnelle des activations liées à l'âge dans les sous-régions de l'amygdale gauche sur une coupe T1 coronale. Comparaison des valeurs de contrastes moyennes dans les groupes 8-12 ans et 13-17 ans dans les sous-régions baso-latérale (noyaux BA et LA) et centro-médiane (noyaux CE et ME). * $p < .05$

Au sein de ROIs préfrontales (cf. figure 3.4), le CCA est plus activé lors de l'encodage efficace de visages exprimant la peur chez les 8-12 ans (valeur moyenne du contraste=1.26; sd=0.24) que chez les 13-17 ans (valeur moyenne du contraste=-0.41; sd= 0.07; $p<.05$). Une tendance similaire mais non significative est observée au niveau du CPFVM (valeur moyenne du contrastes=0.79 vs. 0.12; sd=0.14 vs. 0.12). Aucune activation significative n'est trouvée pour le contraste 13-17 ans > 8-12 ans.

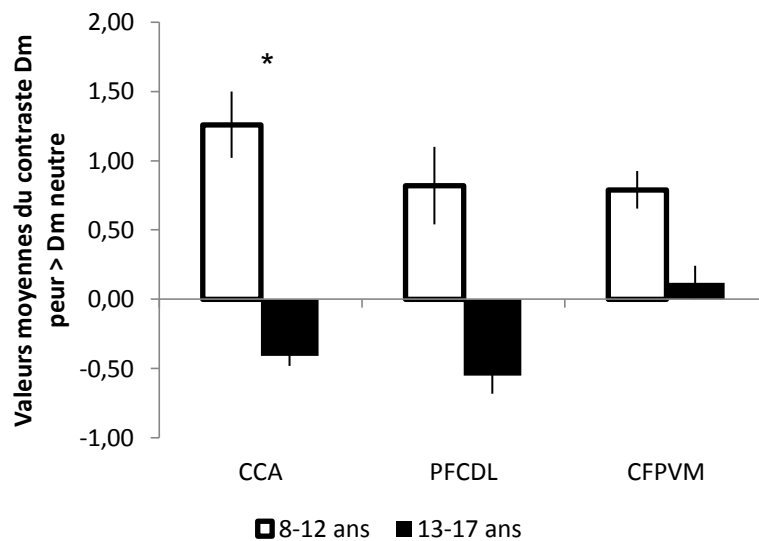


Figure 3.4 : Valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs préfrontales dans les groupes 8-12 ans et 13-17 ans. * $p<.05$

ii. Paradigme R/K

Les analyses portant sur le contraste Rpeur > Kpeur (Recollection) ont révélé un réseau spécifique de la recollection de visages exprimant la peur qui apparaît à l'adolescence mais qui est absent chez les 8-12 ans. Ce réseau comprend l'amygdale basolatérale bilatérale ($p<.005$), le CPH bilatéral ($p<.01$), le CTP bilatéral ($p<.05$ à gauche, $p<.01$ à droite), la tête ($p<.01$) et le corps ($p<.05$) de l'hippocampe bilatéral (cf. figure 3.5).

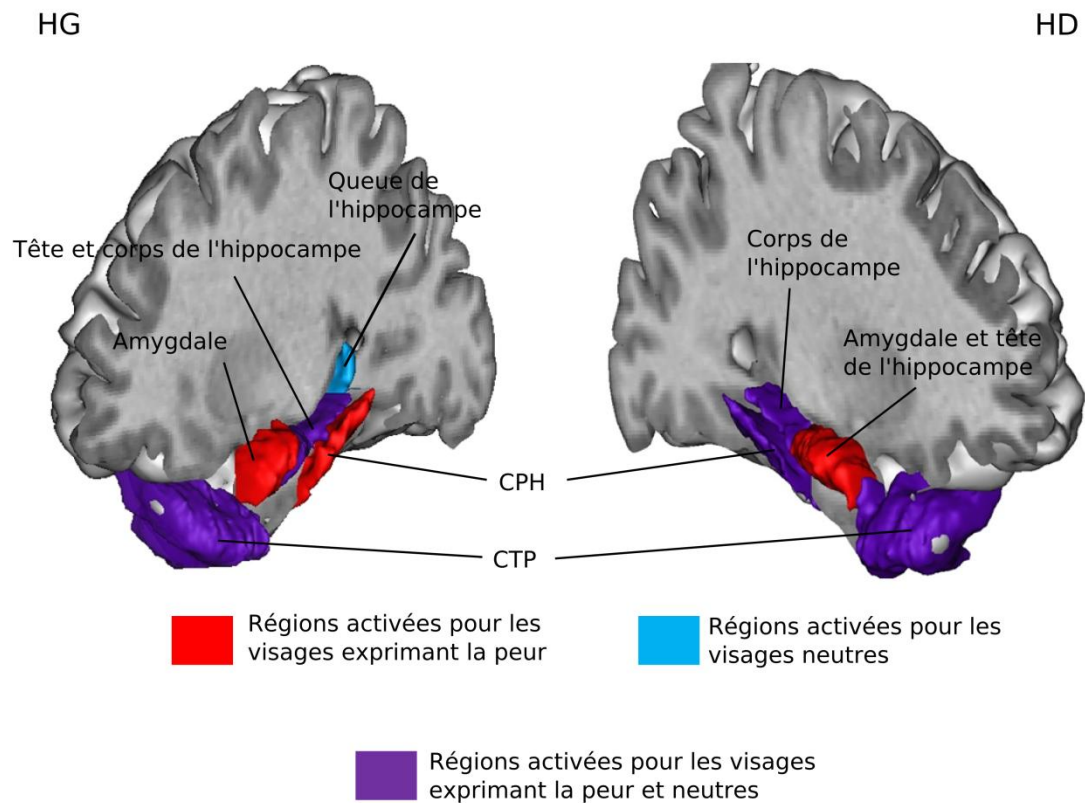


Figure 3.5 : Réseau de la recollection de visages exprimant la peur et neutres dans le groupe des 13-17 ans. CTP = cortex temporo-polaire ; CPH = cortex parahippocampique ; HG = hémisphère gauche ; HD = hémisphère droit.

Le contraste équivalent pour les visages neutres ($R_{\text{neutre}} > K_{\text{neutre}}$) a mis à nouveau en évidence un réseau spécifique de recollection chez les 13-17 ans, absent chez les 8-12 ans (cf. figure 3.6). Ce réseau implique le CTP bilatéral (à gauche : $p < .005$; à droite : $p < .01$) l'hippocampe dans sa totalité à gauche (tête et queue : $p < .01$; corps : $p < .005$) et le corps de l'hippocampe à droite ($p < .01$).

Concernant le contraste $K_{\text{peur}} > \text{Oubli peur (Familiarité)}$, l'unique région plus activée chez les 13-17 ans est le cortex entorhinal gauche ($p < .005$). Pour ce contraste, il apparaît que le corps de l'hippocampe droit et le PHC droit sont plus activés dans le groupe des 8-12 ans que dans celui des 13-17 ans ($p < .01$).

Enfin, pour le contraste $K_{\text{neutre}} > \text{Oubli neutre}$, on retrouve l'activation plus importante du cortex entorhinal gauche ($p < .005$) dans le groupe des 13-17 ans et

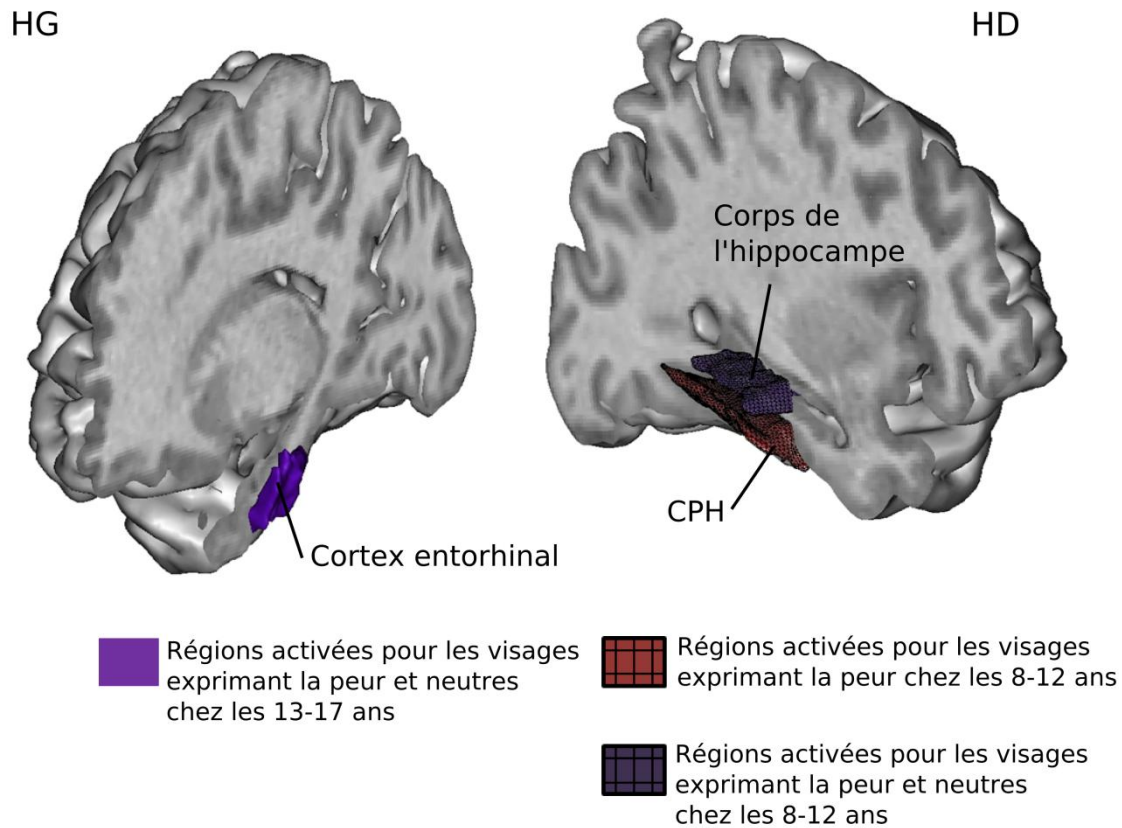


Figure 3.6 : Réseau de la familiarité associée à la reconnaissance de visages neutres et exprimant la peur dans les deux groupes d'âge. CPH = cortex parahippocampique ; HG = hémisphère gauche ; HD = hémisphère droit.

seulement une activation plus forte du corps de l'hippocampe droit chez les 8-12 ans ($p < .001$).

V – Discussion

Le but de cette seconde étude était de décrire le développement des réseaux neuronaux de la mémoire des visages exprimant la peur, et plus particulièrement de mettre en évidence le rôle modulateur de l'amygdale sur les souvenirs émotionnels chez l'enfant et l'adolescent. Il est important de noter que si nos données fonctionnelles

ne dépendent pas de l'augmentation de la performance mnésique avec l'âge, les différences d'activations reflètent néanmoins la maturation cérébrale fonctionnelle.

1) Implication des noyaux amygdaliens au cours du développement

Chez les adolescents, l'encodage efficace de visages exprimant la peur repose sur l'implication de la partie baso-latérale de l'amygdale, tandis que la partie centro-médiane est engagée chez les enfants. Cette activation baso-latérale de l'amygdale, ainsi que la majoration émotionnelle du souvenir des visages chez l'adolescent converge avec des données rapportées chez l'adulte (Dolcos, Labar & Cabeza, 2004 ; Sergerie, Lepage & Armony, 2006). Nos résultats soulignent par la première fois une implication de la partie centro-médiane de l'amygdale dans la mémoire émotionnelle chez l'enfant. Des études fonctionnelles chez le rongeur ont montré que le noyau central (CE) serait un carrefour des réponses comportementales aux stimulations douloureuses (Kalin, Shelton & Davidson, 2004) et que le noyau cortico-médian (ME) serait engagé dans les associations olfactives et le comportement sexuel (Bian, Yanagawa, Chen & Luo, 2008 ; Lehman, Winans & Powers, 1980). En conséquence, il est possible de suggérer que les activations de ces noyaux amygdaliens chez l'enfant refléteraient le recours à des processus émotionnels de plus bas niveau. Alternativement, l'activation centro-mésiale de l'amygdale chez les plus jeunes pourrait refléter un manque de spécificité du traitement, ici mnésique, de l'expression de peur (Hung, Smith & Taylor, 2011). Par ailleurs, les connexions entre les noyaux centro-médians et les structures temporales mésiales ou préfrontales sont faibles (Sah et al., 2003). Un manque de cohésion dans le réseau activé chez les 8-12 ans pourrait éventuellement expliquer l'absence de majoration émotionnelle des souvenirs chez les plus jeunes.

Bien qu'il n'existe pas de consensus concernant la latéralisation des activations amygdaliennes dans la mémoire émotionnelle, nos résultats sont en accord avec ceux

reportés par Dolcos, Labar et Cabeza (2004), et pourraient traduire un recours croissant aux stratégies verbales. La latéralisation des activations pourrait également être attribuable à un effet de valence (traitement latéralisé à gauche pour les émotions négatives *vs.* à droite pour les émotions positives) ; toutefois les études chez l'adulte mettent en avant un effet de valence antéro-postérieur plutôt qu'inter-hémisphérique (Mickley & Kensinger, 2008 ; Mickley Steinmetz & Kensinger, 2009). Cet effet pourrait éventuellement être testé en ajoutant des visages joyeux dans la tâche proposée. Cependant il semble peu envisageable de tester plus de deux types d'expression faciale au sein d'une même session d'une durée supportable pour des enfants, car cela diminue le nombre de stimuli par condition et engendre une perte de puissance statistique, notamment dans les petites régions du LTM. Par exemple, Nelson et al. (2003) ont utilisé quatre expressions différentes et ont eu des difficultés pour observer des activations amygdaliennes. Alternativement, la latéralisation gauche des activations amygdaliennes chez les enfants et les adultes pourrait être liée à une immaturité du réseau du traitement perceptif de la peur, comme Hung, Smith et Taylor (2011) l'ont décrit par rapport aux activations amygdaliennes droites observées chez l'adulte.

2) Implication des structures du LTM au cours du développement

Globalement, les activations des structures du LTM étaient plus importantes chez les enfants que chez les adolescents. Plus particulièrement, nos résultats révèlent l'existence d'un gradient caudo-rostral des activations liées à l'âge au sein du LTM : les activations de la queue de l'hippocampe et du CPH sont stables au cours du développement tandis que les activations au niveau des TPC, PRC et hippocampe antérieurs (tête et corps) bilatéraux et cortex entorhinal gauche diminuent avec l'âge. Concernant la partie caudale du gradient, la stabilité des activations du CPH au long du développement étendent les résultats de Ghetti et al. (2010), qui avaient souligné la

maturité fonctionnelle de cette région dans la reconnaissance mnésique non émotionnelle dès 8 ans.

La diminution de l'implication de l'hippocampe avec l'âge a déjà été rapportée dans certaines études développementales portant sur la reconnaissance mnésique (Maril et al., 2010 ; Menon et al., 2005). Toutefois, à la différence de notre méthodologie, ces études ne prenaient pas en considération les variations de trajectoire de développement dans les sous-régions de l'hippocampe. Par ailleurs, le CTP fait partie des structures plus activées dans la mémoire émotionnelle chez l'enfant dans notre étude mais aussi dans le groupe des 9-17 par rapport aux adultes dans l'étude de Nelson et al. (2003). Le CTP est anatomiquement proche de l'amygdale et du cortex orbito-frontal et possède un rôle fonctionnel chez l'adulte dans les processus émotionnels, la reconnaissance des visages et l'intégration des perceptions et des réponses viscérales émotionnelles (Olson, Plotzker & Ezzyat, 2007). Il existerait donc une diminution de l'implication du CTP avec l'âge dans la mémoire émotionnelle. L'activation du CPR suit le même pattern, ce qui pourrait s'expliquer par la similarité de ces structures en termes cytoarchitectoniques (Insausti et al., 1998). De plus, de par son emplacement dans la voie ventrale du traitement des informations, une implication du CPR dans la reconnaissance des visages émotionnels a déjà été démontrée chez l'adulte (Murty et al., 2010). Ce gradient caudo-rostral lié à l'âge est accompagné d'un gradient de sensibilité à l'émotion chez les adolescents. En effet, grâce à une définition rigoureuse des ROIs hippocampiques, une ségrégation fonctionnelle intra-hippocampique dépendante de l'âge est apparue. Chez les enfants, l'activité liée à la mémoire émotionnelle concernait l'hippocampe dans son intégralité. Chez les adolescents, cette activité était plus forte dans la tête que dans le corps et la queue de l'hippocampe. Cette dernière observation rejoint les données rapportées chez l'adulte par Dolcos, Labar et

Cabeza (2004), qui ont mis en évidence que le CPH serait impliqué dans la mémoire de stimuli neutres alors que le cortex entorhinal serait impliqué dans la mémoire de stimuli émotionnels. Dans ce sens, nous avons observé un pattern d'activation liée à l'âge similaire et latéralisé à gauche dans le cortex entorhinal et l'amygdale. Ceci pourrait indiquer que le cortex entorhinal le cortex entorhinal pourrait constituer une voie d'accès privilégiée pour la modulation émotionnelle de l'encodage par l'amygdale.

3) Implication du CPF au cours du développement

Le CPF est une région fréquemment retrouvée en association avec le LTM dans les processus mnésiques. Nous avons observé un désengagement des régions préfrontales au moment de l'adolescence et au contraire une activation plus importante du cortex cingulaire antérieur et du CPFVM chez les enfants. Ces résultats sont en accord avec les modèles neuro-comportementaux qui postulent que l'adolescence est caractérisée par un poids relativement faible des systèmes régulateurs impliquant le CPF par rapport au système émotionnel sous-cortical incluant l'amygdale (Casey, Getz, & Galvan, 2008; Ernst, Pine & Hardin, 2006; Nelson Leibenluft, McGlure & Pine, 2005, Passaroti, Sweeney & Pavuluri, 2009; Guyer et al., 2008). En effet, dans notre groupe d'adolescents, l'activation de l'amygdale apparaît relativement isolée, ce qui renforce l'idée que le recrutement du système émotionnel serait suffisant pour permettre la majoration émotionnelle des souvenirs.

En résumé, l'encodage efficace des visages exprimant la peur nécessite que l'amygdale module l'activité des structures impliquées dans la mémoire, mais dans le cerveau en développement, une sur-activation supplémentaire de la partie rostrale du LTM et du PFC semble requise.

4) Implication des autres structures

En premier lieu, des activations thalamiques significatives ont été trouvées dans les deux groupes, ce qui confirme le rôle du diencephale dans les réseaux mnésiques, quels que soient l'âge et la valence émotionnelle (Aggleton & Brown, 2006 ; Maril et al., 2010).

En outre, des activations de l'insula ont été retrouvées chez les enfants. L'insula joue un rôle clé dans le traitement émotionnel, grâce à de nombreuses connexions avec les autres régions cérébrales (Augustine, 1996). Chez l'adulte, des activations de l'insula ont ainsi été rapportées lors de l'encodage efficace d'images négatives ou de la récupération de souvenirs auto-biographiques traumatisants (Canli et al., 1999 ; Cabeza & St Jacques, 2007). Nos résultats pointent plus particulièrement la partie antérieure de l'insula qui est connue pour participer à l'association entre les expériences externes et internes (Davidson & Irwin, 1999). Ainsi, chez l'enfant, la mémoire des visages exprimant la peur serait favorisée pour les stimuli qui engendrent des sensations corporelles internes importantes. De façon comparable, les activations du cervelet observées chez l'enfant pourraient refléter le recours à l'imagerie mentale sensori-motrice, telle que le langage internalisé (voir Strick, Dum & Fiez, 2009 pour une revue). Des explorations de ces aspects seraient nécessaires pour confirmer ces interprétations, par exemple en enregistrant la réponse électro-dermale ou cardiovasculaire au moment de l'encodage.

Enfin, nos résultats confirment et étendent ceux de Maril et al. (2011) qui décrivent un engagement de la voie ventrale et des systèmes perceptifs dans les processus mnésiques chez les sujets les plus jeunes. Les activations de la voie ventrale, du cunéus et du précunéus pourraient indiquer que l'encodage efficace des visages exprimant la peur nécessite un recours plus important aux ressources attentionnelles visuelles et à l'imagerie visuo-spatiale chez les enfants par rapport aux adolescents

(Cavanna & Trimble, 2006 ; Murty et al., 2010). La nature de la tâche proposée lors de l'encodage pourrait avoir accentué de telles demandes chez les plus jeunes.

5) Recollection, familiarité et émotion au cours du développement

En premier lieu, il convient de souligner l'importante variabilité inter-individuelle dans les réponses R et K, notamment dans le groupe des 13-17 ans. En particulier, 3 sujets ont été écartés des analyses comportementales et fonctionnelles car ils n'avaient pas fourni de réponses R. Cette observation renvoie aux caractéristiques particulières de cette période de développement, évoquée dans les modèles neuro-comportementaux de l'adolescence (Casey, Getz, & Galvan, 2008 ; Ernst, Pine & Hardin, 2006 ; Nelson Leibenluft, McGlure & Pine, 2005). Des difficultés dans la prise de décision pourraient ainsi expliquer le manque de confiance dans le critère de distinction entre réponses R et K chez certains sujets.

Sur le plan comportemental, notre étude ne met pas en évidence de différence développementale dans le recours à la recollection ou à la familiarité lors de la reconnaissance de visages neutres ou exprimant la peur. Ce résultat est en opposition avec les observations de précédentes études qui rapportaient une augmentation de la recollection de scènes visuelles ou de dessins associée à une stabilité de la familiarité entre 8 ans et l'âge adulte (Ghetti et al., 2010 ; Ofen et al., 2007). L'absence d'effet développemental sur la recollection pourrait être expliquée par le statut particulier des stimuli employés ici. En effet, les visages sont connus pour engendrer globalement peu de recollection (Aly, Knight & Yonelinas, 2010).

Par ailleurs, les analyses fonctionnelles portant sur les régions du LTM ont révélé un réseau spécifique de la recollection de visages exprimant la peur, qui apparaîtrait au moment de l'adolescence. Ce réseau comprend l'amygdale baso-latérale, ainsi que l'hippocampe, le CPH et le CTP. L'implication de l'amygdale rejoint les résultats

rapportés chez l'adulte qui soulignent que cette structure est centrale dans la recollection des événements émotionnels (Kensinger, Addis & Atapattu, 2011). Elle apparaît alors réellement comme la structure-clé qui viendrait moduler l'activité dans les régions du LTM associées à la recollection. Ceci semble confirmé par l'existence d'un réseau spécifique de la recollection des visages neutres, qui ne comprend pas l'amygdale mais qui concerne l'hippocampe et le CTP. L'implication de l'hippocampe (recollection neutre et émotionnelle) et du CPH (recollection émotionnelle) s'accorde avec les études en IRMf chez l'adulte (Davachi et al., 2003 ; Kensinger & Schacter, 2006 ; Ranganath & Rainer, 2003), et peut s'interpréter dans le cadre des récents modèles de la reconnaissance mnésique qui décrivent un rôle de ces deux structures lors de la recollection (Diana, Yonelinas & Ranganath, 2007). L'activation spécifique du CPH pour la recollection émotionnelle viendrait de l'association réalisée par le sujet au moment de l'encodage entre l'expression faciale de peur et des informations contextuelles. En outre, les résultats confirment l'implication du CTP dans la recollection mnésique de visages émotionnels ou neutres, même si le rôle précis de cette structure reste à élucider (Olson, Plotzker & Ezzyat, 2007).

Enfin, d'un point de vue développemental, nous avons rapporté des activations hippocampiques et para-hippocampiques qui concernaient la recollection chez les adolescents mais qui étaient associées à la familiarité chez les plus jeunes. Nos résultats confirment donc que les activations hippocampiques deviennent spécifiques de la recollection au moment de l'adolescence, alors que le réseau mnésique est immature auparavant (Ghetti et al., 2010). De plus, chez les enfants, on retrouve une activation spécifique du CPH pour la familiarité portant sur les visages exprimant la peur mais pas sur les visages neutres. Ceci réplique les résultats recueillis pour la recollection chez les adolescents, mais au niveau de la familiarité pour les plus jeunes, et semble donc

indiquer le rôle important de cette structure dans les souvenirs émotionnels, qu'ils soient richement recollectés ou basés sur un sentiment de familiarité.

6) Aspects méthodologiques

Premièrement, nous avons eu à prendre en considération une variabilité inter-individuelle importante de la réponse hémodynamique. L'utilisation d'analyses non-paramétriques nous a permis de réaliser des comparaisons adéquates sans faire l'hypothèse de normalité des variances parentes (Mériaux et al., 2006 ; Roche et al., 2007).

Par ailleurs, nous avons défini les groupes d'âge *a priori* afin de constituer des échantillons homogènes en termes de nombre de sujets et de tranche d'âge (4 ans). Néanmoins, les différences développementales mises à jour se sont révélées cohérentes. Nos résultats soulignent donc l'existence de changements développementaux entre 8-12 ans et 13-17 ans. Nos analyses corrélationnelles ont confirmé les effets développementaux observées dans l'étude de groupe et ont révélé que des changements plus graduels pouvaient intervenir entre 8 et 17 ans.

7) Conclusions

Cette étude constitue une approche originale des changements développementaux dans la modulation émotionnelle de la mémoire. Nous avons montré comment le rôle modulateur de l'amygdale sur les réseaux mnésiques évolue depuis la partie centro-mésiale de l'amygdale jusqu'au pattern adulte, impliquant la partie baso-latérale de l'amygdale. Avec l'âge, le shift de l'activité modulateur de l'amygdale est accompagné d'un gradient caudo-rostral de maturité fonctionnelle du réseau mnésique. Par ailleurs, nos résultats soulignent que les réseaux de la mémoire émotionnelle deviennent plus spécifiques et économiques avec l'âge, et repose de moins en moins sur

des processus perceptifs et attentionnels. Enfin, les résultats du paradigme R/K confirment également la spécificité grandissante des réseaux avec l'âge.

Partie 2 : Contributions expérimentales

ETUDE 3 – Réorganisation neurofonctionnelle de la mémoire émotionnelle et dysfonctionnement temporel interne au cours de l'enfance : Etude en IRMf après chirurgie de l'ELT

I – Objectifs

L'objectif de cette troisième étude est de mettre en évidence la réorganisation des réseaux neuro-fonctionnels de la mémoire émotionnelle chez des enfants ayant présenté une épilepsie du lobe temporal (ELT) droite pharmaco-résistante et traités par une résection temporale antérieure et mésiale (RTAM). Dans ce but, le paradigme en IRMf visant l'étude des activations cérébrales associées à la mémoire de visages exprimant la peur (vs. neutre) et préalablement validé chez des volontaires sains (Etude 2) a été administré chez 7 enfants avec une RTAM droite (RTAM-D) âgés de 8 à 12 ans et comparés au groupe des enfants sains 8-12 ans (Etude 2). Pour des raisons de faisabilité de recrutement (respect des critères d'inclusion et d'exclusion), l'étude 3 est centrée sur un groupe de 7 patients avec RTAM-D mais se poursuit également avec un recrutement de patients RTAM gauches (n=2 à ce jour).

Nous nous attendons à observer une réorganisation des réseaux neuro-fonctionnels de mémoire émotionnelle chez les patients RTAM-D, se manifestant particulièrement au niveau du LTM, de façon ipsi- et contralatérale à la RTAM. L'étude 2 a révélé que la reconnaissance mnésique des visages émotionnels est sous-tendue par un gradient caudo-rostral au sein du LTM qui se caractérise notamment par caudalement, une maturation précoce du cortex parahippocampique (CPH) contrastant rostralement avec une maturation plus tardive du cortex temporopolaire (CTP). Des travaux rapportent que la propagation des crises du LTM concerneraient préférentiellement les régions antérieures du LTM (Spencer & Spencer, 1996 ; Pacia & Ebersole, 1999) qui seraient davantage ciblées par la chirurgie (Thom, Mathern, Cross & Bertram, 2010). Au regard de ces travaux et de la précocité de l'ELT chez les 7 enfants RTAM-D, une réorganisation neurofonctionnelle prédominant dans les régions antérieures du LTM est postulée, notamment dans les cortex temporo-polaire (CTP) et périrhinal (CPR),

structures impliquées dans la reconnaissance mnésique des visages émotionnels (Murty et al., 2010) et particulièrement sensibles à l'âge (étude 2 ; Nelson et al., 2003). En contraste, les régions postérieures, tel le cortex parahippocampique (CPH), se deviendraient matures plus précocement pour la reconnaissance mnésique des visages émotionnels et seraient moins affectées par l'ELT et pourraient alors intervenir à titre de réseau compensatoire. Comme cela a été décrit dans le domaine du langage (Vannest, Karunanayaka, Schmithors, Szaflarsk & Holland, 2009), la mise en place d'une réorganisation dans un réseau compensatoire pourrait toucher à l'hémisphère controlatéral et intéresser plus spécifiquement le LTM. L'étude 2 a de plus montré le rôle modulateur émotionnel de l'amygdale gauche sur les processus mnésiques soutenus par les structures du LTM au cours du développement, résultat à associer avec la préservation de l'influence de l'expression de peur sur la mémoire chez les patients avec RTAM (étude 1). L'ensemble de ces données nous conduit à vérifier si le rôle modulateur de l'amygdale gauche serait susceptible de compenser et/ou renforcer (suractivation) le réseau neural de la reconnaissance mnésique des visages émotionnels en cas de dysfonctionnement précoce du LTM droit. Enfin, la réalisation de la tâche par les patients RTAM-D pourrait être possible au dépend du recrutement d'une plus grande quantité de ressources cognitives, ce qui devrait se refléter par un réseau cérébral globalement plus activé comparativement aux enfants contrôles, particulièrement au niveau du cortex préfrontal mais également dans les régions attentionnelles, notamment le lobe pariétal, précunéus (Kim & Cabeza, 2009).

Afin d'explorer ces hypothèses, l'étude 3 comprend (1) une analyse volumétrique des structures du LTM des 7 enfants RTAM-D comparés aux enfants sains permettant une description détaillée des résections et (2) une analyse des activations fonctionnelles

liées à la mémoire de visages exprimant la peur comprenant un traitement des données sur cerveau entier et un traitement des données par régions d'intérêt (LTM et PFC).

II – Méthodes

1) Participants

Initialement, huit patients ayant bénéficié d'une RTAM-D en lien avec une ELT-D ont participé à cette étude. Toutefois, le patient 4, âgé de 17 ans 9 mois n'a pas été inclus dans les analyses, afin de constituer un groupe de patients homogène en termes d'âge (de 9 ans 3 mois à 11,5 ans). Au total, 7 patients RTAM-D (patients 2, 5, 6, 9, 20, 26 et 27), dont les données cliniques et démographiques sont présentées dans le tableau I (Annexe I), ont été inclus dans les analyses. Le groupe contrôle était constitué par les douze enfants du groupe 8-12 ans de l'étude 2. Les patients ont été recrutés dans le cadre de la convention de collaboration scientifique du Pr Jambaqué selon les critères suivants : 1) RTAM-D réalisée au sein du service de Neurochirurgie Pédiatrique de la Fondation Adolphe de Rothschild (neurochirurgiens : Docteurs Delalande, Dorfmueller et Ferrand-Sorbet) ; 2) délai post-opératoire d'au moins 6 mois ; 3) contrôle efficace des crises après la chirurgie (classe I d'Engel pour les patients avec un délai post-opératoire > 2ans) ; 4) préférence manuelle droite (épreuve de De Agostini et Dellatollas (1988) ; 5) scolarisation dans une école ordinaire ; 6) indices de Compréhension verbale et de Raisonnement perceptif obtenus aux échelles de Wechsler ≥ 70 . Les patients avaient bénéficié d'une investigation pré-chirurgicale complète (IMR, EEG, S-EEG, Foramen Ovale, évaluation neuropsychologique) permettant de décider le type de résection chirurgicale. Les analyses histo-pathologiques du tissu réséqué sont présentées dans le tableau I pour chaque patient (Annexe I).

L'évaluation neuropsychologique a été réalisée au sein du service de Neurochirurgie Pédiatrique de la Fondation Adolphe de Rothschild en amont de la participation des patients au protocole IRMf (CEA-NeuroSpin), permettant notamment de s'assurer de capacités cognitives suffisantes ($QI \geq 70$), d'une bonne coopération et de l'absence d'agitation pouvant gêner la passation d'une IRMf. Cette évaluation comprenait un examen complet de l'efficacité intellectuelle (Wechsler Intelligence Scale for Children – IV, 2005). Les enfants contrôles ont passé une version abrégée de l'échelle, composée des subtests Similitudes, Cubes et Mémoire des Chiffres. Par ailleurs, tous les participants ont bénéficié d'une évaluation de la mémoire épisodique à l'aide du Rivermead Behavioral Memory Test, (Wilson et al., 1993) et des capacités d'identification des expressions faciales émotionnelles au moyen du TREFE (Golouboff et al., 2008). Les enfants ont également rempli un questionnaire évaluant l'anxiété à travers deux échelles : l'anxiété « état », qui mesure l'anxiété transitoire face à une situation (ici, la passation d'une IRM), et l'anxiété « trait », qui mesure une prédisposition stable à réagir de façon anxieuse (STAI enfants pour les sujets de moins de 13 ans, Turgeon & Chartrand, 2003). Chaque échelle comprend 20 items à coter sur une échelle en trois points et est étalonnée entre 8 et 13 ans. Enfin, le questionnaire de comportement d'Achenbach (CBCL ; Achenbach, 1991 ; cf. Etude 1) a été rempli par les parents.

Les données démographiques, cliniques concernant l'ELT et neuropsychologiques des patients sont présentées dans le tableau 3.1, en comparaison avec les données recueillies dans le groupe contrôle. Globalement les deux groupes ne différaient pas entre eux, excepté pour le score de Retrait du CBCL, qui était plus élevé chez les patients. On notera en outre que l'anxiété « état », tendait à être plus faible chez les patients. Ce dernier point pourrait refléter l'habitude des patients face aux examens

d'IRM, qu'ils ont déjà passé à plusieurs reprises lors de leur suivi pré et post-opératoire. A l'inverse, les sujets contrôles étaient confrontés pour la première fois à ce type de situation, et rapportaient souvent leur crainte de ne pas réussir à rester immobile dans l'IRM.

La même tâche de génération de phrases que dans l'étude 2 a été administrée en IRMf afin de déterminer la dominance hémisphérique pour le langage de chaque patient. Tous les patients présentaient des activations préférentiellement gauches, à l'exception du patient 9 qui présentait un réseau plus bilatéral pour cette tâche. Les données relatives au réseau du langage de chaque patient sont présentées en Annexe III.

Les consentements éclairés des participants et de leurs parents ont été obtenus en accord avec les recommandations du comité de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (CPP Ile de France VI, Protocole C08-12, ID RCB: 2008-A00683, Paris, France).

Tableau 3.1

Données démographiques, cliniques (ELT) et neuropsychologiques chez les patients avec RTAM droite et les sujets contrôles.

		RTAM droite n=7 (2 filles)	Groupe contrôle n=12 (5 filles)
Age (années)		10,17 ± 0,94 (9,17-11,5)	10,35 ± 1,57 (8-12,75)
Age de début ELT (années)		3,24 ± 1,87 (1,42-7)	-
Durée ELT (années)		6,97 ± 2,46 (2,25-9,75)	-
Age à la chirurgie ELT (années)		6,46 ± 1,43 (4,08-8,5)	-
Délai post-opératoire (années)		3,70 ± 1,53 (0,75-5,75)	-
MAE		Oui : n=1 Non : n=6	-
Indices de Wechsler	Verbal :	Non verbal :	Similitudes : 11,33
	93,14	93,00 ± 16,07	± 1,37
	± 15,10	(70-114)	(9-14)
	(70-110)		
	Similitudes :	Cubes : 10,67	Cubes : 11,58
	9,50	± 2,94	± 1,24
	± 2,59	(7-14)	(11-14)
	(7-14)		
	MDC : 10,33		MDC : 11,92
	± 2,80		± 1,83
	(7-14)		(9-17)
RBMT (scores z)*		-0,76 ± 0,94 (-2,55-0,00)	0,76 ± 1,25 (-2,4-2,19)
TREFE peur		11,57 ± 0,53 (11-12)	11,58 ± 0,51 (11-12)
STAI	Etat	-0,15 ± 0,94 (-1,06- 1,42)	0,39 ± 0,48 (-1,58-1,2)
	Trait	-3,23 ± 2,01 (-4,22-0,36)	-1,09 ± 2,35 (-4,27-1,51)
CBCL Total		54,14 ± 10,62 (38-68)	45,45 ± 8,64 (34-55)
Problèmes internes		57,71 ± 9,41 (43-69)	49,82 ± 8,32 (39-66)
Problèmes externes		48,00 ± 7,12 (40-56)	42,36 ± 6,47 (32-53)
Retraît*		59,00 ± 8,45 (50-73)	51,64 ± 2,62 (50-58)
Plainte		54,86 ± 5,52 (50-64)	52,27 ± 4,90 (50-64)
Somatique			
Anxiété /		60,43 ± 7,39 (50-68)	55,27 ± 7,43 (50-72)
Dépression			
Problèmes Sociaux		57,29 ± 10,40 (50-78)	51,45 ± 4,20 (50-64)
Troubles de la		52,29 ± 3,90 (50-58)	52,91 ± 5,74 (50-68)
pensée			
Problèmes		58,43 ± 8,28 (50-70)	52,64 ± 4,59 (50-63)
Attentionnels			
Comportement		53,14 ± 6,28 (50-67)	50,27 ± 0,47 (50-51)
Délinquant			
Comportement		50,57 ± 1,13 (50-53)	50,73 ± 1,68 (50-55)
Agressif			

MAE = Médication Anti-Epileptique ; * p<.05

2) Matériel et procédure expérimentale

Le matériel, les séquences d'acquisition, le paradigme expérimental et le déroulement du protocole en IRMf étaient similaires à ceux utilisés pour l'étude 2 (voir Matériel et Méthode, Etude 2 pour détail).

3) Analyses des données

a. *Données comportementales*

En raison du faible effectif de notre échantillon (non respect de la loi normale), des tests non paramétriques (U de Mann-Whitney) ont été employés pour comparer les pourcentages de reconnaissances correctes (RC) et de fausses reconnaissances (FR) de visages neutres et exprimant la peur obtenus par les patients RTAM-D et les enfants contrôles. L'effet de l'émotion dans chaque groupe a été déterminé au moyen de tests de Wilcoxon. Concernant les réponses *Remember* (R) , *Knowing* (K) et *Guess* (G), le faible nombre de réponses produit par les patients dans chaque catégorie a conduit à une analyse descriptive des données.

b. *Imagerie*

i. Prétraitements

L'analyse des images étant basée sur l'intensité du signal dans chaque voxel, de larges lésions telles que les RTAM influencent le processus de normalisation des images (Ashburner, Neelin, Collins, Evans & Friston, 1997). Un masque de la résection a donc été créé pour chaque patient à partir de l'IRM pondérée en T1 non normalisée, à l'aide du logiciel MRICron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>). Ce masque recouvrait entièrement la résection dans les trois dimensions, et était lissé à un seuil de 5 mm. L'image anatomique était alors réenregistrée en excluant les voxels du masque. Les images anatomiques masquées ont ensuite été utilisées dans la chaîne de

prétraitements et d'analyses statistiques, selon les mêmes procédures que dans l'étude 2 et en s'affranchissant des écueils liés à la variabilité des résections chirurgicales.

ii. Analyse sur le cerveau entier

Les mêmes procédures statistiques non paramétriques que celles décrites dans l'étude 2 ont été utilisées pour comparer le groupe des patients RTAM-D à celui des sujets contrôles lors des analyses « cerveau entier ». Les cartes d'activation fonctionnelle faisant état de la comparaison inter-groupes ont été obtenues avec seuil non corrigé de $p < .001$ au niveau du voxel, et un seuil de taille de cluster de 5 voxels contigus, au moyen de la boîte à outils DISTANCE pour SPM5 (Mériaux et al., 2006 ; Roche et al., 2007).

iii. Analyse en ROIs : volumétrie

Pour chaque patient, les régions d'intérêt (ROIs) du LTM contro- et ipsilatérales résiduelles, ont été définies anatomiquement et délimitées manuellement par Marion Noulhiane suivant la procédure décrite dans l'étude 2 (Noulhiane et al., 2008; de Vanssay et al., 2011) et adaptée à la chirurgie (Noulhiane et al., 2006) : complexe amygdaloïde (CA), tête, corps et queue de l'hippocampe, cortex entorhinal (CE), cortex perirhinal (CPR), cortex parahippocampique (CPH) et cortex temporo-polaire (CTP). Pour les contrôles, les ROIs du groupe des 8-12 ans de l'étude 2 ont été réutilisées. Le calcul des volumes des structures du LTM pour chaque participant a été réalisé au moyen du logiciel Anatomist (<http://brainvisa.info/doc/axon/en/help/aboutAnatomist.html>). Afin de déterminer si un volume était déficitaire chez les RTAM-D en comparaison aux enfants contrôles, des scores z ont été calculés (-2 D.S. : seuil déficitaire).

iv. Analyse en ROIs : IRMf

La procédure de définition des ROIs du LTM a été présentée précédemment (analyse volumétrique). De même que dans l'étude 2, 3 ROIs au niveau du CPF ont été utilisées: le cortex cingulaire antérieur (CCA), le CPF ventro-médian (CPFVM) et le CPF dorso-latéral (CPFDL). Ces ROIs ont été obtenues au moyen de la boîte à outil wfu-pickatlas pour SPM5 (http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/).

Afin de tenir compte de la variabilité de l'étendue des RTAM-D, les valeurs moyennes des contrastes d'intérêt ont tout d'abord été extraites individuellement dans chaque ROIs des patients avec MarsBar (<http://marsbar.sourceforge.net>), puis ont été pondérées par leur volume relatif (volume de la ROI chez le patient / volume moyen de la ROI contrôle) puis elles ont été comparées avec les valeurs moyennes extraites dans le groupe contrôle au moyen de tests non paramétriques (U de Mann-Whitney, $p < .05$). Les valeurs du contraste dans les ROIs (LTM et CPF) ont été comparées au sein de chaque groupe à l'aide de tests non paramétriques pour échantillons appariés (tests de Wilcoxon, $p < .05$).

III - Résultats

1) Résultats volumétriques des structures du LTM

La figure 3.1 représente les scores z des volumes des structures du LTM ipsi- et controlatérales à la RTAM. Chez l'ensemble des patients RTAM-D, l'intégralité de l'amygdale droite et du CTP droit ont été réséqués. A l'inverse, la préservation ou la résection des autres structures peut varier entre les patients.

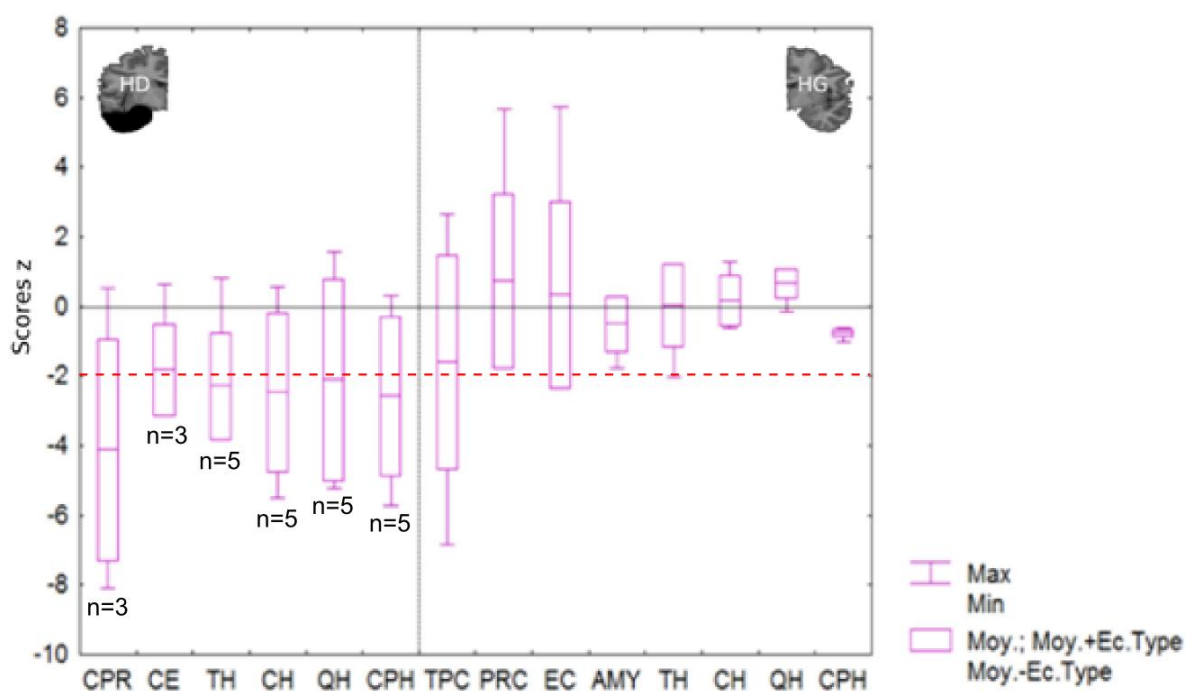


Figure 3.1 : Scores z du volume des structures du LTM chez les 7 patients RTAM-D. La valeur 0 indique la norme, -2 D.S. est considéré comme significativement déficitaire. HD = hémisphère droit ; HG = hémisphère gauche ; CTP = cortex temporo-polaire ; CRP = cortex périrhinal ; CE = cortex entorhinal ; TH = tête de l'hippocampe ; CH = corps de l'hippocampe ; QH = queue de l'hippocampe ; CPH = cortex parahippocampique.

Les RTAM-D incluaient à des degrés variables l'hippocampe et les cortex adjacents. Les patients 2 et 20 présentaient une RTAM complète, l'ensemble des structures du LTM étant réséquées. En revanche, les cortex entorhinal et périrhinal ont été réséqués chez deux patientes (6 et 26) mais préservés chez les trois autres (5,9 et

18). Les images anatomiques et la reconstruction des structures du LTM droites préservées chez trois patients avec une résection étendue à des degrés variables sont illustrées dans la figure 3.2. Pour information, l'étendue de la résection sur les cortex temporal basal et latéral n'était pas mesurée. Toutefois, la résection incluait ces régions chez les patients 2 et 20.

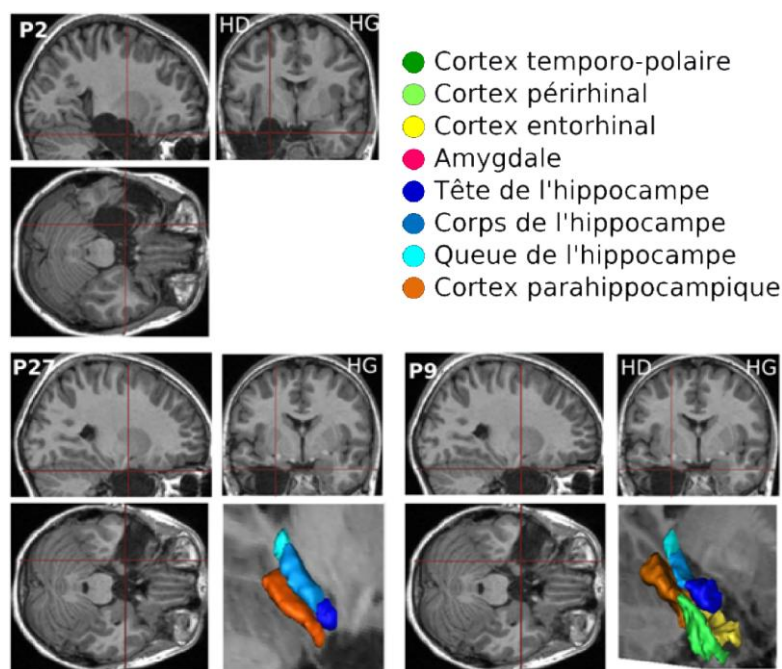


Figure 3.2 : Illustration de l'étendue de la résection chez les patients 2 (résection de l'hippocampe et des cortex adjacents), 27 (préservation partielle de l'hippocampe et du cortex para-hippocampique) et 9 (préservation partielle de l'hippocampe, du cortex parahippocampique, du cortex entorhinal et du cortex périrhinal). Coupes sagittales, coronales et axiales des IRM anatomiques normalisées et représentation en trois dimensions des structures temporo-mésiales droite préservées (patients 27 et 9).

2) Résultats comportementaux

a. Mémoire émotionnelle

La figure 3.3 représente les différences inter-groupes de taux de RC et de FR.

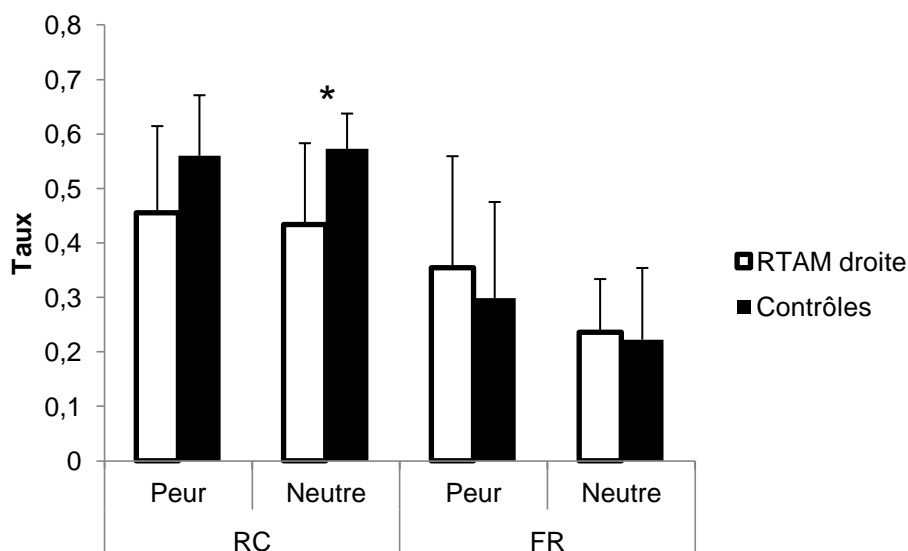


Figure 3.3 : Taux de reconnaissances correctes (RC) et de fausses reconnaissances (FR) de visages exprimant la peur et neutres chez les patients et les sujets contrôles. * $p < .05$

Les patients RTAM-D ont plus de difficultés à reconnaître des visages que les sujets contrôles, indépendamment de l'émotion (RC, $Z=1,90$; $p < .05$). Toutefois, la supériorité des sujets contrôles n'est significative que pour les visages neutres ($Z=-2,14$; $p < .05$). En revanche, les taux de FR ne sont pas différents dans les deux groupes quelle que soit l'expression faciale. Enfin, les comparaisons intra-groupes visant à tester l'effet de l'émotion sur les RC et FR ne sont pas significatives.

b. Paradigme R/K/G

Les données recueillies lors du paradigme R/K/G sur les RC des patients sont présentées dans le tableau 3.2. En moyenne, on observe 4,6% de réponses R (réponse donnée seulement par 3 patients) lors des reconnaissances correctes. Les réponses K

Tableau 3.2

Réponses individuelles des patients et moyennes des contrôles au paradigme R/K/G.

	RC peur			RC neutre			Total
	R	K	G	R	K	G	
RTAM-D (n=7)							
6	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	K uniquement
26	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	
9	0,00	1,00	0,00	0,00	0,86	0,14	K majoritaires / Quelques G
5	0,15	0,58	0,27	0,12	0,54	0,34	K > G > R
4	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	G uniquement
20	0,10	0,43	0,47	0,09	0,39	0,52	G > K > R
27	0,08	0,08	0,83	0,11	0,44	0,44	
Contrôles (n=12)							
	0,41	0,38	0,25	0,47	0,34	0,19	
	±	±	±	±	±	±	R > K > G
	0,21	0,13	0,33	0,25	0,20	0,21	

sont les plus fréquentes, et représentent 59,9% des reconnaissances correctes au total. En moyenne, les réponses G concernent 35,8% des reconnaissances correctes. L'expression faciale n'a pas d'influence significative sur la répartition des réponses R, K et G. Comparativement aux enfants contrôles, les patients produisent significativement moins de réponses R (peur : $Z=-3,49$; $p<.001$; neutre : $Z=-4,42$; $p<.0001$), tandis que les deux groupes ne sont pas différents en ce qui concerne les réponses K et G. Compte tenu de la faible représentation des réponses R, nous n'avons pas procédé à la comparaison inter-groupe des activations associées aux contrastes R/K.

3) Résultats IRMf

a. Résultats sur cerveau entier

La comparaison du contraste Dm peur > Dm neutre entre les patients et les sujets contrôles est présentée dans le tableau 3.4. Le réseau neural activé par les patients RTAM-D diffère de celui des enfants contrôles. En premier lieu, l'insula et le gyrus

lingual droits, le pallidum, les noyaux caudés gauches et le cunéus bilatéral sont significativement moins impliqués dans le groupe RTAM-D. Inversement, l'hippocampe et le CPH gauches sont significativement plus activés dans le groupe RTAM-D.

Tableau 3.3

Analyse sur cerveau entier : comparaisons inter-groupes (RTAM-D vs. contrôles) entre les valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre.

Contraste	Structure	x	y	z	Taille du cluster	Valeur T	Valeur Z	P
Contrôles (n= 12) > RTAM-D (n=7)								
HD	Insula droite	42	21	-3	8	3,68	4,47	0,00000
	Gyrus lingual droit	9	-78	0	9	3,69	4,47	0,00000
	Cunéus droit	6	-75	12	34	3,66	4,47	0,00000
	Cervelet droit	21	-72	-27	21	3,29	4,22	0,00001
HG	Pallidum gauche	-18	-3	3	13	3,21	4,10	0,00002
	Noyau caudé gauche	-18	-60	33	9	10,11	4,97	0,00013
	Cunéus gauche	-18	-60	33	6	3,22	4,12	0,00002
Contrôles (n= 12) < RTAM-D (n=7)								
HD	Cervelet droit	12	-36	-15	21	2,66	6,49	0,00000
HG	Cortex parahippocampique gauche	-15	-33	-9	16	3,86	5,89	0,00000
	Hippocampe gauche	-21	-15	-18	6	2,78	1,10	0,00000

HD = Hémisphère Droit ; HG = hémisphère gauche.

b. Résultats sur les ROIs

i. LTM

Les résultats du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs des LTM bilatéraux obtenus chez dans le groupe RTAM-D et celui des enfants contrôles sont présentés dans

la figure 3.4. Dans le cas des résections incluant totalement les structures du LTM, les valeurs du contraste ne participaient pas à l'analyse (amygdale et CTP).

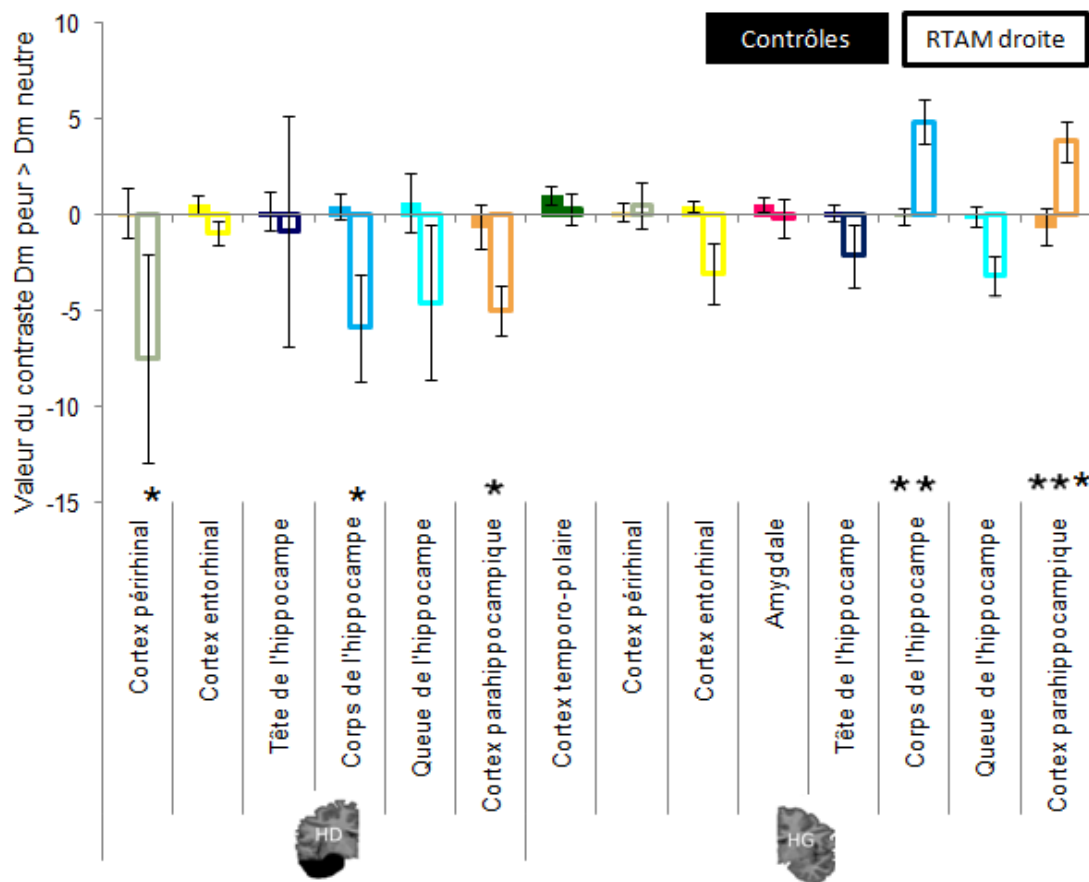


Figure 3.4 : Comparaison des valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs du LTM droit et gauche. HD = hémisphère droit ; HG = hémisphère gauche ; * $p < .05$ ** $p < .01$ *** $p < .005$

Du côté droit, les valeurs moyennes du contraste dans le cortex périrhinal (RTAM-D (n=3) : $-7,49 \pm 5,44$; contrôles : $0,085 \pm 1,29$; $Z = 1,97$; $p < .05$), dans le corps de l'hippocampe (RTAM-D (n=5) : $-5,87 \pm 2,77$; contrôles : $0,44 \pm 0,64$; $Z = 2,74$; $p < .01$) et au niveau du CPH (RTAM-D (n=5) : $-4,94 \pm 1,30$; contrôles : $-0,59 \pm 1,17$; $Z = 2,42$; $p < .05$) sont significativement plus faibles chez les RTAM-D que chez les enfants contrôles. Dans les autres structures préservées du LTM droit, il n'y a pas de différence significative de la valeur du contraste entre les patients RTAM-D et les enfants

contrôles. Du côté gauche, les valeurs moyennes du contraste sont en revanche significativement plus élevées dans le groupe RTAM-D au niveau du corps de l'hippocampe (RTAM-D : $4,86 \pm 1,15$; contrôles : $-0,63 \pm 0,98$; $Z= 2,36$; $p<.01$) et du CPH (RTAM-D : $3,82 \pm 1,03$; contrôles : $-0,63 \pm 0,98$; $Z= 3,54$; $p<.005$). Nous ne relevons pas d'autres différences significatives dans les structures du LTM gauche.

Les comparaisons inter-hémisphériques des valeurs du contraste ne sont pas significatives dans le groupe contrôle. En revanche, il apparaît que la valeur du contraste est plus élevée dans le LTM gauche que dans le LTM droit chez les patients, spécifiquement au niveau du corps de l'hippocampe ($n=5$; $Z=2,75$; $p<.005$) et du CPH ($n=7$; $Z=2,99$; $p<.005$).

ii. CPF

Il n'existe pas de différence significative entre les valeurs du contraste Dm peur > Dm neutre dans le groupe RTAM-D et celui des enfants contrôles, quelle que soit la région (CCA, CPFDL ou CPFVM ; cf. tableau 3.4).

Tableau 3.4

Comparaisons inter-groupes (RTAM-D vs. contrôles) entre les valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs préfrontales.

Structure	RTAM-D (N=7)	Contrôles (N=12)	Z	P
CCA	$-1,33 \pm 4,13$	$1,26 \pm 2,89$	0,76	ns
CPFDL	$-1,56 \pm 3,36$	$0,82 \pm 3,36$	1,27	ns
VMPFC	$-0,31 \pm 2,79$	$0,79 \pm 1,62$	0,42	ns

CCA = cortex cingulaire antérieur ; CPFDL = cortex préfrontal dorso-latéral ; CPFVM = cortex préfrontal ventro-médian.

IV - Discussion

L'objectif de cette troisième étude était d'explorer les réseaux neurofonctionnels de mémoire émotionnelle chez des enfants ayant bénéficié d'une RTAM-D pour traiter une ELT précoce. La convergence de nos données révèle des capacités de plasticité cérébrale chez les enfants RTAM-D : en accord avec nos hypothèses, nous soulignons une réorganisation neurofonctionnelle ipsi- et controlatérale à la RTAM. Les résultats principaux témoignent notamment d'un réseau compensatoire au sein du LTM controlatéral susceptible de participer aux performances de reconnaissance mnésique des visages émotionnels des patients RTAM-D. Cependant, cette compensation ne permet pas l'obtention de performances normatives par rapport aux enfants contrôles.

En premier lieu, les analyses volumétriques ont montré que si l'amygdale et le CTP droit étaient systématiquement inclus dans la résection, le geste chirurgical incluait des part variables de l'hippocampe et des cortex adjacents. Un certain nombre d'études chez l'adulte et l'enfant avec ELT menées en Voxel Based Morphometry ou en analyse volumétrique ont rendu compte de volumes déficitaires au niveau de l'hippocampe et des cortex adjacents ipsilatéraux mais également controlatéralement (Hasboun, 1996 ; Bernasconi et al., 2003 ; Guimarães, Bonilha, Franzon, Li, Cendes, & Guerreiro 2007). Ces données structurales témoignent de l'impact des crises sur le réseau concerné par la reconnaissance mnésique des visages émotionnels au cours du développement.

Au niveau comportemental, les résultats de cette étude sont concordants avec ceux de la première étude. Nous avons mis en évidence un déficit de la mémoire des visages neutres qui contraste avec une relative préservation de la mémoire des visages exprimant la peur chez les enfants avec RTAM-D. Par ailleurs, les résultats obtenus par

ces patients au paradigme R/K/G vont également dans le sens d'un déficit spécifique de la recollection. En effet, les réponses des patients sont majoritairement sous-tendues par un sentiment de familiarité ou une incertitude, à la différence des enfants sains. Cette observation est aussi congruente avec des données de la littérature sur la mémoire autobiographique chez des adultes ayant subi une RTAM droite ou gauche (Noulhiane et al., 2006 ; 2008). Néanmoins, la faible proportion des réponses R pourrait également indiquer un manque de sensibilité du paradigme R/K/G, qui postule la catégorisation des processus de recollection et de familiarité (Yonelinas, 2002). Un autre type de mesure, basé sur l'évaluation de la force de la trace mnésique, pourrait être envisagé dans l'avenir afin de s'affranchir des difficultés de choix subjectif entre l'un ou l'autre des processus et d'alléger les demandes en métamémoire (Wixted, Mickes & Squire, 2010).

L'apport majeur de cette étude exploratoire réside dans la description du réseau neural ipsi- et contro-latéral associé à la mémoire de visages exprimant la peur chez les enfants avec RTAM-D.

Premièrement, l'analyse en ROIs menée sur les LTM a révélé une réorganisation neurofonctionnelle faisant intervenir des mécanismes compensatoires. Par rapport aux enfants contrôles, les patients RTAM-D présentent une atteinte du réseau impliqué précocement dans la mémoire émotionnelle, qui inclue notamment le CTP, le CPR et la tête et le corps de l'hippocampe ainsi que le CTP du côté droit (cf. étude 2). Or, le CTP est mis en jeu dans les phénomènes épileptiques antérieurs à la chirurgie (Spencer & Spencer, 1996 ; Pacia & Ebersole, 1999 ; Guimarães et al., 2007) et a été systématiquement réséqué chez nos patients. L'absence du CTP ne conduit cependant pas à un recours majoré aux autres structures du LTM qui étaient fortement activées

chez les 8-12 ans : en effet, nous observons que le CPR, le corps de l'hippocampe et le CPH droits résiduels sont moins activés chez les patients concernés que chez les enfants contrôles. A noter que la faible différence inter-groupe relevée au niveau de la tête de l'hippocampe et du cortex entorhinal pourrait s'expliquer par le faible volume de ces structures chez les patients, ce qui aurait un impact négatif sur la puissance statistique.

Du côté gauche (contro-latéral à la lésion) en revanche, nous observons que, chez les patients, le recours aux structures du LTM est soit au niveau du groupe contrôle, soit majoré. En effet, l'implication du CTP, du CPR, du cortex entorhinal, de l'amygdale et de la tête de l'hippocampe à gauche est nécessaire lors de la mémorisation de visages exprimant la peur chez les patients, comme dans le réseau sain en développement. Ces activations normatives reflètent une organisation contralatérale du réseau de mémoire des visages exprimant la peur, et suggèrent que la participation unilatérale gauche des structures mnésiques est suffisante pour permettre une modulation émotionnelle des souvenirs (cf. étude 1). Nos résultats renforcent à nouveau le rôle crucial au cours du développement de l'amygdale gauche dans la modulation émotionnelle des souvenirs. De plus, le corps de l'hippocampe et le CPH gauches apparaissent nettement plus activés dans le réseau des patients RTAM-D que dans le réseau sain en développement. Ces sur-activations seraient la signature d'une compensation du fonctionnement mnésique et renforcent l'idée d'une réorganisation vers le LTM contralatéral, plutôt qu'ipsilatérale (Chelune, 1995). Les résultats relatifs au CPH apportent un éclairage supplémentaire sur le rôle de cette structure dans les processus mnésiques. En effet, il s'agit d'une structure clé de la mémoire de stimuli neutres et émotionnels, dont la maturation fonctionnelle serait précoce (cf. étude 2, Ghetti et al., 2010). Par ailleurs, le CPH serait généralement moins affecté par le réseau épileptogène (Spencer & Spencer,

1996 ; Pacia & Ebersole, 1999). Dans notre série, le CPH est effectivement plus souvent épargné par la chirurgie de l'ELT (Noulhiane et al., 2006).

Concernant plus spécifiquement l'amygdale et l'hippocampe, nos résultats peuvent s'expliquer par l'existence d'une dépendance mutuelle de ces structures lors de l'encodage de visages exprimant la peur, ce qui est en accord avec l'étude de Richardson, Strange et Dolan (2004) chez des patients adultes avec ELT active. En effet, l'amygdale droite étant réséquée (ce qui peut se rapprocher de la condition « lésion sévère de l'amygdale » chez les patients de Richardson, Strange et Dolan, 2004), on observe une faible activation de l'hippocampe ipsilatéral. En revanche, du côté gauche, l'amygdale est intacte et l'activation hippocampique est d'autant plus forte chez les patients. Cette observation pourrait suggérer que les interactions entre amygdale et hippocampe se mettent en place au cours du développement de l'enfant.

Enfin, les analyses sur le cerveau entier ont confirmé que les mécanismes de réorganisation fonctionnelle se caractérisent par un shift vers le LTM controlatéral. Nous n'observons pas de compensation extra-LTM, que ce soit au niveau sous-cortical ou préfrontal. De même, les activations cérébrales dans le groupe des patients ne traduisent pas un recours accru à des ressources visuo-attentionnelles supplémentaires dans des régions telles que le lobe pariétal ou le précunéus par rapport aux enfants sains (Kim & Caebeza, 2007).

Les limites méthodologiques de cette étude concernent en premier lieu le nombre de patients, qui a été contraint par les critères d'inclusion et notre volonté de constituer un groupe homogène en termes d'âge, compte tenu de l'évolution développementale du

réseau de mémoire émotionnelle. C'est pour cette raison également que nous avons choisi de ne pas présenter les résultats des deux patients avec RTAM gauche, âgés de plus de 16 ans.

En conclusion, cette étude ont permis de mettre en évidence l'existence d'une plasticité des réseaux de mémoire émotionnelle en lien avec un dysfonctionnement du LTM droit au cours du développement. Il existe une intégrité fonctionnelle des structures controlatérales, notamment de l'amygdale. Une compensation supplémentaire est cependant nécessaire, au niveau de l'hippocampe et du CPH contro-latéraux. Dans l'avenir, il semble essentiel de pouvoir investiguer la réorganisation de ces réseaux chez des enfants avec RTAM gauche, en questionnant notamment la possible plasticité de l'implication de l'amygdale gauche, qui apparaît comme un élément clé du réseau sain au cours du développement.

Partie 2 : Contributions expérimentales

ETUDE 4 – Etude de cas neuropsychologique et en imagerie : Effets d'une résection temporale interne droite sur la mémoire émotionnelle

Article en Annexe VII :

Pinabiaux, Noulhiane, Fohlen, Ferrand-Sorbet, Delalande, Chiron, Hertz-Pannier, Jambaqué. Plasticity of emotional memory networks: An fMRI case study before and after antero-mesial temporal resection at age 12. In prep
(Soumission prévue à Developmental Cognitive Neuroscience)

I – Histoire de la patiente

Cette étude porte sur le cas d'une jeune patiente ayant bénéficié d'une résection temporale antérieure et mésiale (RTAM) droite à l'âge de 12 ans (patiente 28 dans le tableau en Annexe I). Elle est suivie par le Docteur Fohlen (neuropédiatre) et le Docteur Ferrand-Sorbet (neurochirurgien) dans le service de Neurochirurgie pédiatrique du Professeur Delalande, à la Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild (Paris). Elle présente une ELT droite lésionnelle. L'épilepsie a débuté à l'âge de 8 ans et au moment de l'intervention, elle était sous trithérapie (carbamazépine, lévétiracétam et valproate) avec persistance de crises. A ce moment, la patiente 28 décrit 2 types de crise : des crises subjectives au nombre de 10 par jour avec une sensation de se liquéfier et de voir les gens se déformer et des crises plus objectives au nombre de 1 à 2 par semaine, avec un mâchonnement, un grincement des dents, cyanose, bavage, automatisme, chute et des troubles du langage au décours de la crise. L'IRM a montré l'existence d'une lésion temporale interne occupant la 4^{ème}

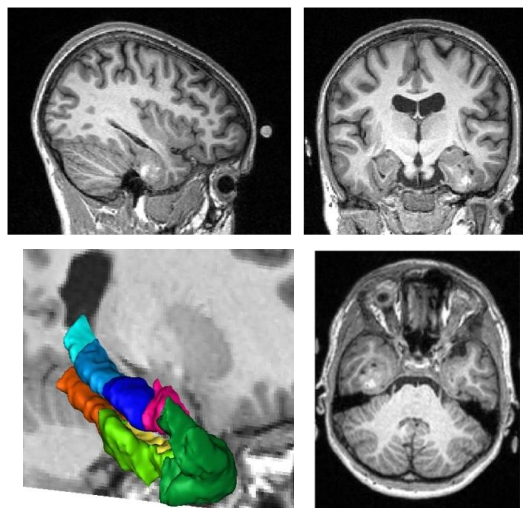


Figure 4.1 : IRM pré-chirurgicale pondérée en T1 dans les 3 plans de coupes (sagittal, coronal et axial).

circonvolution temporale dans sa partie moyenne, et de nature probablement évolutive.

La figure 4.1 montre l'aspect de la lésion dans les trois plans de coupe sur une IRM

anatomique pondérée en T1. Elle a eu, 4 mois avant l'intervention, une exploration électroencéphalographique prolongée avec électrode de foramen ovale, qui a montré des crises dont le point de départ était au niveau mésio-temporal droit avec une diffusion secondaire sur les électrodes temporales plus externes puis contralatérales. Compte tenu du résultat de l'exploration électroencéphalographique et de l'imagerie, il a été proposé une RTAM associée à une résection de la lésion.

II – Méthodes

1) Evaluations neuropsychologiques et comportementale

Les évaluations neuropsychologiques ont eu lieu dans le cadre d'une évaluation péri-opératoire de chirurgie de l'épilepsie (Pr Isabelle Jambaqué, Dr Christine Bulteau), au sein du service de Neurochirurgie Pédiatrique (Dr Olivier Delalande) à la Fondation Ophthalmologique Adolphe de Rothschild (Paris). Ces évaluations comprenaient un entretien semi-structuré avec la patiente et ses parents, suivi de la passation du protocole neuropsychologique. La session expérimentale de mémoire émotionnelle a été administrée lors de l'évaluation post-chirurgicale.

Le protocole neuropsychologique comprenait la passation d'un test de latéralité manuelle (De Agostini & Dellatollas, 1988), d'une échelle de Wechsler (WISC IV, ECPA, Paris), d'un test de dextérité manuelle (Purdue-Pegboard ; Fleishman & Ellison, 1962). Le langage expressif était de plus évalué par des épreuves de dénomination d'images et de fluences verbales (Jambaqué & Dellatolas, 2000 ; Jambaqué & Leloup, 2000). La mémoire à court terme et la mémoire de travail ont été testées avec des empans de chiffres et des empans visuo-spatiaux (Cubes de Corsi ; Corsi, 1972). Le RBMT (Wilson et al., 1993 ; cf. étude 1) a permis d'évaluer la mémoire épisodique et prospective dans une perspective écologique. La reconnaissance mnésique immédiate et

différée de visages a de plus été évaluée avec un subtest de la CSM (Children Memory Scale ; Cohen, 2001) La sphère émotionnelle a été explorée grâce au TREFE (Golouboff et al., 2008 ; cf. étude 1) et aux questionnaires RCMAS (Reynolds & Richmond, 1999; cf. étude 1) et Multiscore Depression Inventory for Children (MDI-C; Brerndt & Kaiser, 1999). Enfin, le questionnaire d'Achenbach (Achenbach, 1991 ; cf. étude 1) a été rempli par les parents.

Le paradigme expérimental de mémoire émotionnelle est le même que celui présenté dans l'étude 1. Une méthode d'analyse de cas unique a été employée afin de déterminer si les scores de la patiente différaient significativement du groupe contrôle composé de 12 sujets (6 filles) âgés de 13 ans ($13,35 \text{ ans} \pm 0,23$). Les méthodes classiques de comparaison d'un patient à un échantillon utilisent le calcul de notes z, en considérant l'échantillon comme ayant les propriétés d'une population parente. Or, le nombre de sujets dans l'échantillon contrôle est souvent faible, ce qui tend à augmenter l'erreur de Type I et à surestimer l'atypicité des scores du patient. En revanche, la méthode employée considère l'échantillon contrôle pour ce qu'il est, ce qui permet une meilleure maîtrise de l'erreur de Type I, même pour des échantillons faibles (Crawford & Garthwaite, 2002 ; 2005). En outre, il est fréquent que la distribution des données dans les échantillons contrôles s'écarte de la loi normale. Cette méthode s'est avérée robuste en dehors de l'hypothèse de normalité (Crawford, Garthwaite, Azzalini, Howell & Laws, 2006). Ce type de méthode permet de calculer un test t et une valeur p associée, afin de déterminer si le score du patient est significativement différent de celui du groupe contrôle.

2) Volumétrie du LTM

La même méthodologie que dans l'étude 3 a été employée pour déterminer l'écart à la norme du volume des structures du LTM.

3) Imagerie fonctionnelle

Les acquisitions ont été effectuées sur une IRM Magnetom Siemens 3 Tesla au sein du Laboratoire de Recherche Biomédicale (Directrice : Docteur Lucie Hertz-Pannier, NeuroSpin, CEA, Saclay). La méthode d'analyse de cas unique décrite précédemment a été appliquée aux données comportementales recueillies lors de l'IRMf, en utilisant le groupe des 8-12 ans comme groupe de référence pour la passation pré-chirurgicale et celui des 13-17 ans pour la passation post-chirurgicale.

Les paradigmes, séquences et méthodes d'analyses sont les mêmes que ceux des études 2 et 3.

Les données relatives au réseau du langage sont présentées en Annexe IV. La patiente présentait un réseau bilatéral en pré-chirurgicale, tandis que le réseau était clairement latéralisé à gauche en post-chirurgicale.

Les contrastes de mémoire émotionnelle étaient : $D_{mpeur} > D_{mneutre}$, $R_{peur} > R_{peur}$, $R_{neutre} > K_{neutre}$, $K_{peur} > oubli\ peur$ et $K_{neutre} > oubli\ neutre$. Les cartes d'activation de la patiente pour ces contrastes d'intérêt ont été comparées aux cartes d'activation du groupe 8-12 ans en pré-chirurgical et à celles du groupe 13-17 ans en post-chirurgical, au moyen d'un test Z (SPM5) pour l'analyse cerveau entier. Les ROIs définies dans l'étude 2 (amygdale, cortex entorhinal, tête, corps et queue de l'hippocampe, CPR, CPH, CTP) ont été manuellement dessinées (M.N.) sur les IRM anatomiques pré et post-chirurgicales normalisées de la patiente. Les valeurs moyennes des contrastes ont été extraites dans les ROIs de la patiente et les ROIs des groupes contrôles définies dans l'étude 2, grâce au logiciel MarsBar. Pour chaque ROI, la valeur de la patiente, pondérée par son volume rapporté au volume de la ROIs des contrôles, était comparée à celle du groupe contrôle au moyen de la méthode d'analyse de cas unique.

III – Evaluation pré-chirurgicale

1) Evaluation neuropsychologique et comportementale (cf. Tableau 4.1)

a. Histoire des troubles

Un mois avant la chirurgie, la patiente est scolarisée en 5^{ème} où les résultats accusent une baisse depuis le début de l'année scolaire (début du traitement par Valproate). La jeune fille avait jusqu'alors d'excellents résultats mais sa moyenne a diminué car elle peine à finir les contrôles. Outre une certaine lenteur, la patiente décrit une incohérence entre ce qu'elle pense et ce qu'elle écrit pendant ses devoirs. Les professeurs se montrent par ailleurs satisfaits de son comportement mais elle est très isolée et mise à l'écart par ses camarades. Cette situation d'isolement social est vécue avec difficulté.

A noter que des bilans neuropsychologique et orthophonique avaient été réalisés au préalable à l'âge de 10 ans 6 mois en province. Ces évaluations indiquaient des capacités normatives ou supérieures à la norme dans les domaines du raisonnement, du langage (oral et écrit) et de la mémoire.

C'est sur le plan comportemental que les troubles sont les plus importants. L'humeur est ainsi morose, avec parfois une idéation suicidaire. La patiente est en outre en proie à des manifestations agressives envers sa famille, qu'elle supporte difficilement et le regrette par la suite. La jeune fille souffre de ne pas pouvoir se contrôler pendant ses moments, de même que pendant les crises. L'apparition de crises subjectives avec déformations visuelles a accentué le sentiment de crainte lié à la maladie. Le questionnaire comportemental d'Achenbach rempli par la mère souligne ainsi la présence d'éléments dépressifs, de conduites agressives et d'un retrait social.

Compte-tenu de ces éléments, la patiente s'investit peu dans des activités de loisirs. A cette période, elle passe beaucoup de temps à regarder des cassettes vidéo de dessins animés de son enfance mais continue de pratiquer par ailleurs le chant avec plaisir.

b. Comportement

Au cours de l'entretien, la patiente se montre tout d'abord renfermée et peu expressive, et exprime une certaine contrariété. Au cours du bilan, elle se révèle toutefois plus détendue et agréable. Il s'agit d'une jeune fille douce et calme, qui réalise les épreuves avec application. La situation actuelle et l'investigation péri-chirurgicale sont par ailleurs abordées avec beaucoup de maturité.

c. Latéralité et dextérité manuelle

La patiente se présente comme une droitrière forte à l'épreuve de De Agostini et Dellatollas (1985). On observe un tremblement persistant lors de la réalisation des épreuves à composante motrice manuelle. L'épreuve de dextérité manuelle du Purdue Pegboard est par ailleurs bien réussie avec la main droite, mais la patiente se montre plus lente avec la main gauche ou en condition bimanuelle.

d. Efficience intellectuelle

L'évaluation réalisée à partir de l'échelle de Wechsler (WISC-IV) met en avant des performances supérieures à la norme dans les domaines verbaux (ICV : 125) et non-verbaux (IRP : 124). La mémoire de travail et la vitesse de traitement sont dans la moyenne (109).

Tableau 4.1

Données neuropsychologiques de la patients 27 lors des bilans pré- et post-chirurgical.

		Bilan pré-chirurgical		Bilan post-chirurgical	
Age		12 ans		13 ans 1 mois	
Délai / chirurgie		- 1 mois		+ 1 an	
Niveau		5 ^{ème}		4 ^{ème}	
Epilepsie	Fréquence des crises	Plurihebdomadaires à pluriquotidiennes		Aucune	
	Traitement	Carbamazépine + Valproate + Lévétiracétam		Carbamazépine + Valproate	
Dellatolas	Score	droitière forte		droitière forte	
Pegboard	Main dominante	13,33	-1,36 DS	12,67	-1,7 DS
	Main non dominante	9,67	-2,62 DS	10,67	-2,12 DS
	Bimanuel	7,67	-3,52 DS	9	-4,44 DS
Achenbach	Retrait	68		57	
	Plainte Somatique	78		56	
	Anxiété / Dépression	81		60	
	Problèmes sociaux	78		64	
	Troubles de la pensée	67		57	
	Problèmes attentionnels	66		50	
	Comportement délinquant	70		66	
	Comportement agressif	68		56	
	Pb int.	79		58	
	Pb ext.	69		61	
	Total	76		59	
MDI-C	Anxiété	63		43	
	Estime de soi	64		43	
	Humeur triste	75		45	
	Sentiment d'impuissance	63		40	
	Introversion sociale	75		45	
	Faible énergie	49		40	
	Pessimisme	63		40	
	Provocation	53		33	
	Total	67		35	
R-CMAS	Anxiété physiologique	12		7	
	Inquiétude	16		5	
	Préoccupations sociales / Concentration	14		7	
	Mensonge	9		12	
	Note Totale	66		29	
TREFE	Joie	12		11	
	Peur	10		12	
	Dégoût	10		9	
	Colère	12		12	

	Tristesse	6	12		
	Neutre	10	11		
	Total	60	67		
WISC - IV	ICV	124	140		
	IRP	126	128		
	IVT	109	118		
	IMT	109	124		
	QIT	125	141		
	Similitudes	14	16		
	Vocabulaire	16	17		
	Information	12	16		
	Cubes	14	13		
	Identification de concepts	13	14		
	Matrices	14	15		
	Code	12	12		
	Symboles	11	14		
	Mémoire des chiffres	10	12		
	Séquences lettres-chiffres	13	15		
Alouette	Niveau de lecture	13 ; 3	4ème octobre	13 ;10	4ème mai
Fluences	Animaux	17	0,05 DS	19	0,35 DS
	M	10	0,24 DS	10	0,26 DS
Dénomination	DEN48	45	0,38 DS	48	1,79 DS
MCT/MDT	Chiffres endroit	6			8
	Chiffres envers	4			4
	Corsi endroit	5			7
	Corsi envers	6			6
RBMT	Nom & Prénom	0			2
	Objet Personnel	2			2
	RDV	2			2
	Images	2			2
	Rappel Immédiat Histoire	2			2
	Rappel Différé Histoire	2			2
	Visages	2			2
	Rappel Immédiat Trajet	2			2
	Rappel Différé Trajet	2			2
	Message	0			0
	Orientation	2			2
	Date	2			2
	Total	20	-1,04 DS	22	+ 0,99 DS
Figure complexe de Rey	Copie	36	+ 1,8 DS	35	+ 1,69 DS
	Rappel différé	10	-1,82 DS	13	+ 1,78 DS
CMS	Visages Rappel immédiat	9			8
	Visages Rappel différé	8			4

e. Fonctions langagières

En situation spontanée, le discours est fluide, adapté et très bien construit. En situation dirigée, les capacités d'évocation lexicale, de dénomination d'images et de définitions de mots témoignent d'excellentes connaissances lexicales, dont l'accès est préservé. Par ailleurs, la patiente a su faire preuve de très bonnes capacités d'abstraction et de raisonnement conceptuel lors d'un subtest où il s'agit de trouver en quoi deux termes se ressemblent. Les connaissances didactiques sont également pleinement satisfaisantes. Concernant le langage écrit, la lecture est rapide et sans erreurs, avec une intonation juste (niveau 13 ans 3 mois).

f. Fonctions visuo-spatiales

La patiente se montre tout aussi à l'aise lors de la réalisation de tâches non verbales. On observe ainsi de très bonnes capacités d'analyse visuo-spatiale et une mise en place de stratégie de visuo-construction efficace lors de l'épreuve des cubes où de la copie de la figure complexe de Rey (36/36). En outre, le raisonnement analogique et catégoriel est d'un niveau supérieur à la moyenne.

g. Vitesse de traitement

On observe au cours du bilan une certaine lenteur idéationnelle. Les performances en vitesse de traitement lors de la discrimination de symbole ou de la transcription d'une code graphique sont normatives mais en décalage avec le niveau d'efficacité globale de la jeune fille.

h. Fonctions mnésiques

Les empan auditivo-verbaux (endroit : 4 ; envers : 4) et visuo-spatiaux (endroit : 6 ; envers 6) indiquent une capacité normative de la mémoire à court terme et de travail.

L'évaluation de la mémoire réalisée à partir du RBMT met en avant une efficacité mnésique satisfaisante, tant en condition verbale que visuelle. On observe néanmoins des difficultés discrètes en mémoire prospective (rappel d'un nom et d'un message).

La reconnaissance des visages est correcte, mais s'avère plus fragile que la mémoire des autres stimuli. De même, lors de la reproduction de mémoire de la figure complexe de Rey, les performances sont de moins bonne qualité mais restent dans la limite inférieure de la norme.

i. Sphère émotionnelle

L'épreuve de reconnaissance des expressions faciales émotionnelle est bien réussie. Les questionnaires émotionnels remplis par la patiente révèlent plusieurs éléments à tonalité anxieuse et dépressive. L'inquiétude et l'humeur triste sont ainsi massives, et l'introversion sociale centrale. Lors de ces questionnaires, Isis évoque les idées noires à tendance suicidaire qu'elle a récemment éprouvées en lien avec les épisodes où elle perd le contrôle et devient agressive envers ses proches. En découle une grande culpabilité qui diminue l'estime de soi.

j. Conclusion

L'évaluation neuropsychologique met en évidence une efficacité cognitive supérieure à la norme. Les capacités mnésiques apparaissent plus hétérogènes, avec une fragilité relative avec un matériel visuel (visages et figure complexe). Une certaine lenteur idéationnelle est par ailleurs observée. C'est sur le plan comportemental et

émotionnel que les perturbations sont les plus marquées, avec notamment la présence d'éléments anxieux et dépressifs.

2) IRMf de la mémoire émotionnelle

En premier lieu, bien que les performances comportementales de la patiente soient faibles (reconnaisances correctes sous le seuil du hasard pour les visages exprimant la peur et au niveau du hasard pour les visages neutres), elles ne diffèrent pas significativement des performances du groupe contrôle (cf. Annexe VI). Les différences en termes de réseau cérébral sont donc supposées refléter directement l'effet de la lésion et de la pathologie épileptique, et non pas des différences d'efficacité mnésique.

a. Analyse cerveau entier

Les régions activées différemment par la patiente et le groupe des 8-12 ans sont présentées dans le tableau 4.2. Ces activations sont également représentées sur la figure 4.2.

Par rapport au réseau de mémoire émotionnelle du groupe contrôle, avant résection, la patiente recrute de manière supplémentaire l'amygdale droite (partie centro-médiane), le CTP droit, l'insula bilatérale, et le cervelet droit. En revanche, la patiente n'active pas un ensemble de régions présent chez les 8-12 ans et qui comprend des régions temporales latérales et frontales droites et pariétales gauches, le cingulum postérieur, le cunéus gauche, le gyrus lingual droit, le thalamus droit et le putamen bilatéral.

Tableau 4.2

Liste des régions activées différemment par la patiente 28 en pré-chirurgical par rapport au groupe contrôle des 8-12 ans ($p < .0001$ non corrigé, clusters ≥ 10 voxels).

Contraste	Structure	x	y	z	Taille du cluster	Valeur T	Valeur Z
Groupe 8-12 ans > Patiente 28							
	Gyrus frontal supérieur droit	51	36	-24	6	1,313	2,967
	Cortex cingulaire	3	-57	12	12	27,90	6,75
	Gyrus temporal supérieur droit	58	-26	12	11	29,24	6,82
	Gyrus supramarginal droit	33	-39	57	150	31,59	6,94
	Gyrus lingual droit	18	-63	-3	22	26,05	6,64
	Putamen droit	24	-6	3	26	21,98	6,37
	Thalamus droit	9	-21	12	13	18,83	6,11
	Gyrus post-central gauche	-42	-39	60	37	24,77	6,56
	Cuneus gauche	-6	-96	-3	14	31,34	6,93
	Putamen gauche	-15	9	-3	11	19,81	6,19
Patiente 28 > Groupe contrôle							
	Gyrus frontal médian	0	27	57	16	34,04	7,06
	Insula droite	51	3	-9	16	20,03	6,21
	Amygdale droite	27	3	-18	12	28,18	6,77
	Noyau caudé droit	9	18	9	27	46,54	7,52
	Cervelet droit	18	-48	-33	15	16,77	5,91
	Insula gauche	-42	-3	-6	13	23,61	6,48

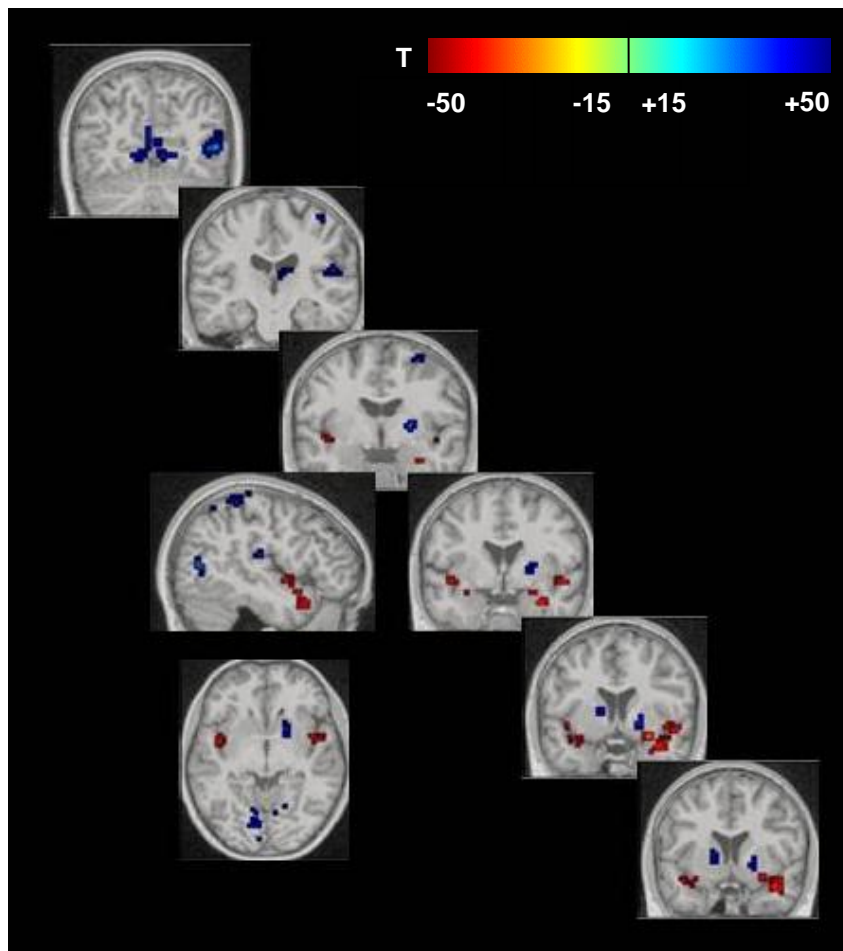


Figure 4.2 : Différence dans le réseau de mémoire émotionnelle chez la patiente en pré-chirurgical en comparaison avec le groupe des 8-12 ans. Les activations rouges représentent les régions sur-activées par la patiente et les activations bleues représentent les régions sous-activées par rapport au groupe contrôle.

b. Analyse par régions d'intérêt

Les comparaisons des valeurs moyennes du contraste $Dm_{peur} > Dm_{neutre}$ dans les ROIs ont montré que certaines régions étaient moins activées par la patiente que par le groupe des 8-12 ans. Il s'agissait de l'amygdale gauche, de l'hippocampe droit, de l'hippocampe postérieur gauche (corps et queue), du PRC bilatéral, du cortex entorhinal bilatéral, et du CTP bilatéral ($p < .001$, sauf pour l'amygdale : $p < .005$; cf. figure 4.3).

En revanche, comparée au groupe des 8-12 ans, la patiente sur-activait l'amygdale droite, la tête de l'hippocampe gauche et le CPH bilatéral ($p < .001$, sauf pour l'amygdale : $p < .01$; cf. figure 4.3).

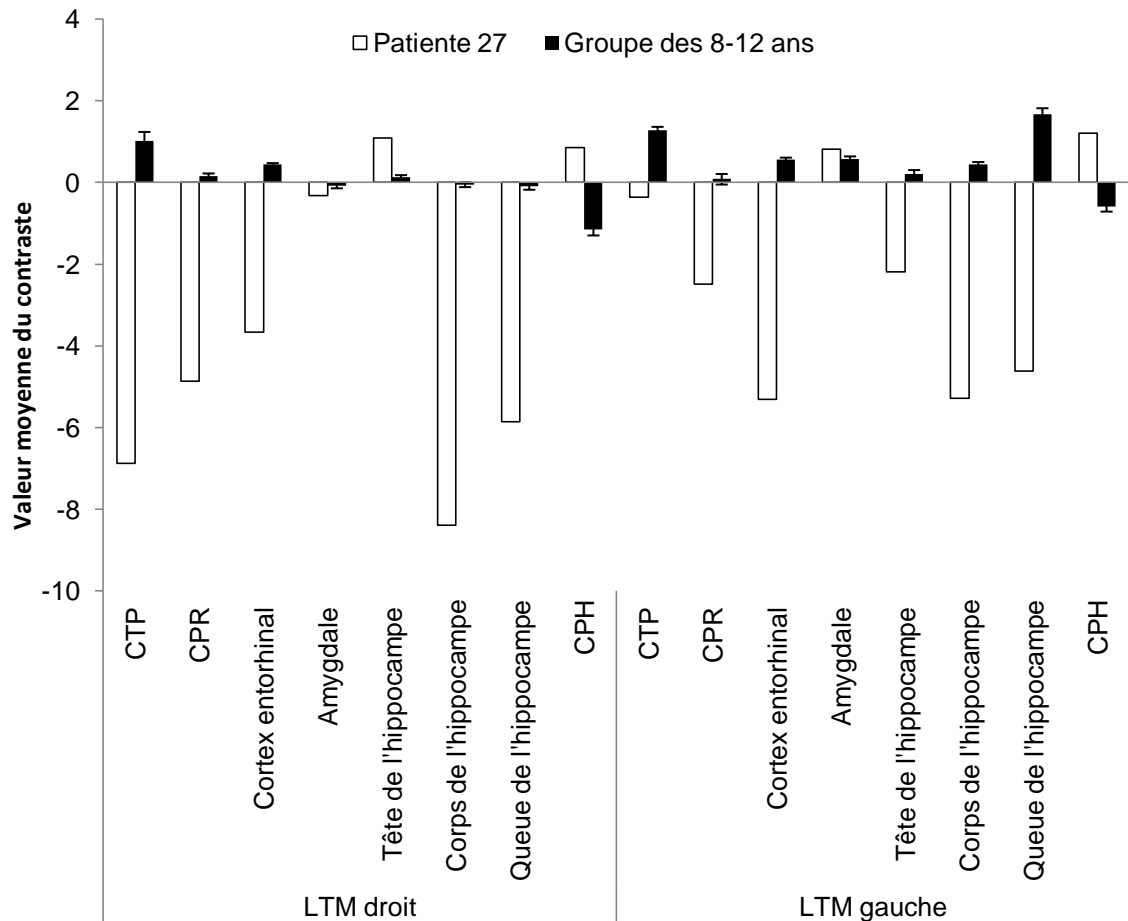


Figure 4.3 : Valeurs moyennes du contraste $D_{\text{mpeur}} > D_{\text{m neutre}}$ chez la patiente 28 et dans le groupe contrôle des 8-12 ans dans les ROIs temporales internes et pré-frontales.

Concernant les contrastes portant sur les réponses R ($R > \text{oublis}$), il apparaît en premier lieu que la recollection de visages exprimant la peur par la patiente s'accompagne d'une sous-activation de l'amygdale bilatérale, de l'hippocampe droit (tête et corps) et gauche (tête, corps et queue) et du PHC droit ($p < .001$, sauf pour la tête de l'hippocampe gauche : $p < .01$). Aucune région n'est plus fortement activée chez elle par rapport au groupe des 8-12 ans. Lors de la recollection de visages neutres en revanche, la patiente présente une sur-activation au niveau du corps de l'hippocampe

droit ($p < .01$) mais une sous-activation de la tête de l'hippocampe gauche et le CTP gauche ($p < .001$).

IV – Evaluation post-chirurgicale

1) Intervention chirurgicale

L'intervention a consisté en une résection temporale antérieure et externe, permettant ensuite de réséquer le pôle temporal en monobloc. Le neurochirurgien (Docteur Ferrand-Sorbet) a effectué tout d'abord une exérèse de la lésion qui occupait la totalité de la 4^{ème} circonvolution temporale. Une fois l'exérèse lésionnelle effectuée, il a été possible de faire la résection des



Figure 4.4 : IRM post-chirurgicales pondérée en T1 et faisant apparaître la résection temporale droite sur les trois plans de coupes (sagittal, coronal et axial).

structures temporales internes en commençant par la partie postérieure et en terminant l'intervention par le noyau amygdalien. La figure 4.4 montre l'étendue de la résection

effectuée dans les trois plans de coupe sur une IRM anatomique pondérée en T1, ainsi que la reconstruction en trois dimensions des structures temporales internes résiduelles, c'est-à-dire une partie de la tête, du corps de la queue de l'hippocampe, ainsi que le CPH droits. La figure 4.5 représente la comparaison entre les scores z des volumes des structures du LTM droit en pré- et post-opératoire.

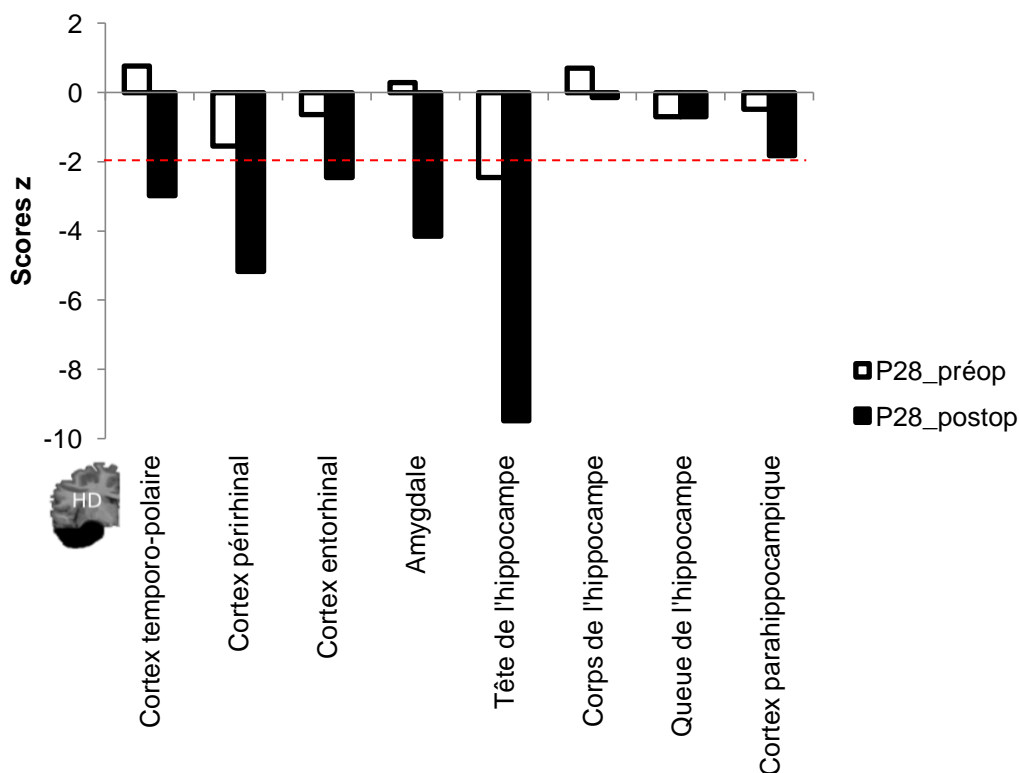


Figure 4.5 : Scores z du volume des structures du LTM chez la patiente 28. La valeur 0 indique la norme, -2 D.S. est considéré comme significativement déficitaire. HD = hémisphère droit ; HG = hémisphère gauche

L'analyse histo-pathologique des tissus réséqués était en faveur d'une sclérose hippocampique (cf. score z du volume de la tête de l'hippocampe droit en pré-opératoire) associée à un gangliogliome au niveau de T4.

Les suites opératoires ont été simples. Au moment de la seconde évaluation, le délai post-chirurgical était de 1 an. Le traitement par carbamazépine et valproate est en cours de diminution et aucune crise n'est rapportée depuis la chirurgie.

2) Evaluation neuropsychologique et comportementale (cf. Tableau 4.1)

a. Histoire des troubles

L'année de 4^{ème} s'est très bien déroulée pour la patiente, qui obtient des résultats supérieurs à la moyenne. Elle va au collège avec plaisir et s'investit pleinement dans l'activité de chorale qui la passionne. Elle pratique également le dessin pendant ses loisirs. Elle s'est ouverte à des distractions plus appropriées à son âge, comme le cinéma.

Elle apparaît aujourd'hui beaucoup plus joviale et souriante, même si des moments de morosité se font parfois sentir. Le questionnaire d'Achenbach ne fait plus ressortir de scores pathologiques.

b. Comportement

Au cours de l'entretien, la patiente se montre nettement plus enthousiaste et participative. Pendant les épreuves, elle apparaît toujours aussi douce, calme et appliquée. Il est facile d'échanger avec elle et elle sait faire preuve de répartie.

c. Latéralité et dextérité manuelle

La patiente se présente toujours comme une droitnière forte à l'épreuve de De Agostini et Dellatollas (1985). Le tremblement observé en pré-chirurgical n'est pas retrouvé mais la patiente reste assez lente pour encastrer les chevilles du Purdue Pegboard avec la main droite, gauche ou en situation bimanuelle.

d. Efficience intellectuelle

L'évaluation réalisée à partir de l'échelle de Wechsler met en avant des performances largement supérieures à la norme dans le domaine verbal (ICV=140) et

dans la limite supérieure de la norme dans le domaine non-verbal (IRP=128), la mémoire de travail (124) et la vitesse de traitement (118).

e. Fonctions langagières

L'élaboration verbale et l'abstraction lors de définition de mot ou de raisonnement conceptuel sont toujours excellentes et ont même progressé depuis l'opération. Par ailleurs, la patiente ne commet à présent aucune erreur lors de la dénomination d'images. Elle a fait beaucoup de progrès au niveau des connaissances didactiques maintenant qu'elle s'intéresse à plus de choses (lecture, cinéma...). Concernant le langage écrit, le niveau de lecture est en parfaite adéquation avec le niveau scolaire et l'âge.

f. Fontions visuo-spatiales

Les performances visuo-spatiales se situent globalement dans la norme supérieure. On observe ainsi de très bonnes capacités d'analyse visuo-spatiale lors de l'épreuve de complètement d'image et de bonnes stratégies de visuo-construction lors de l'épreuve des cubes où de la copie de la figure complexe de Rey (35/36). En outre, le raisonnement analogique et catégoriel est d'un niveau supérieur à la moyenne.

g. Vitesse de traitement

La patiente n'apparaît plus ralentie sur le plan idéatoire. Les performances en vitesse de traitement lors de la transcription d'un code graphique sont dans la norme supérieure mais restent en décalage avec le niveau d'effcience globale de la jeune fille. En revanche, la discrimination de symboles est réalisée de manière rapide et efficace, en accord avec le niveau global.

h. Fonctions mnésiques

Les valeurs des empan auditivo-verbaux (endroit : 8 ; envers : 4) et visuo-spatiaux (endroit : 7 ; envers 6) ont progressé et indiquent une capacité normative de la mémoire à court terme et de travail.

La passation du RBMT met en évidence de bonnes capacités mnésiques, tant sur le plan narratif, prospectif que visuo-spatial. La reproduction de mémoire de la figure complexe de Rey est toujours un peu moins bien réussie que les autres épreuves mnésiques mais les performances sont en progrès et restent dans la limite de la norme. Enfin, la reconnaissance des visages est bonne en condition immédiate mais plus fragile après délai. Les performances sont plutôt marquées par des oublis que des fausses reconnaissances.

i. Sphère émotionnelle

La patiente est toujours aussi performante pour identifier les expressions faciales émotionnelles d'autrui. A ce jour, les questionnaires remplis par la patiente ne révèlent plus aucun élément anxieux ou dépressif.

j. Conclusion

L'évaluation neuropsychologique post-chirurgicale met en évidence une efficience cognitive en progression et qui reste globalement supérieure à la norme, voire très supérieure à la norme dans la sphère langagière. Les capacités mnésiques apparaissent toujours plus hétérogènes, avec une fragilité relative pour la reconnaissance différée de visages. C'est sur le plan comportemental et émotionnel que les progrès sont les plus frappants, elle apparaît aujourd'hui comme une adolescente ouverte sur le monde et beaucoup plus enjouée.

3) Mémoire émotionnelle

Les performances de la patiente à la tâche de mémoire des visages et mots émotionnels et neutres sont présentées dans le tableau 4.3.

En comparaison avec le groupe de référence, la patiente présente peu de scores déviants, et qui concernent exclusivement la mémoire des visages neutres. Ainsi, il apparaît qu'elle n'est pas en difficulté pour mémoriser les visages exprimant une émotion positive ou négative. Néanmoins, la reconnaissance des visages joyeux tend à engendrer moins de recollection que chez les sujets contrôles ($p=.06$). C'est pour les visages neutres que la patiente est la moins performante. En effet, elle produit significativement moins de reconnaissances correctes ($p<.05$) et plus de fausses reconnaissances ($p<.05$) de visages neutres que les sujets contrôles. Plus précisément, sur les 8 visages neutres présentés lors de l'encodage, 2 seulement sont efficacement reconnus, et ces reconnaissances sont associées à de l'incertitude (réponses G) et non à un sentiment de reviviscence (R) ou de familiarité (K).

La mémoire de mots émotionnels et neutres n'est en revanche pas du tout altérée.

Tableau 4.3

Performances en mémoire émotionnelle de la patiente 28 comparée à un groupe de référence (n=12)

			Patient 28	Groupe Contrôle Moyenne	Groupe Contrôle Ecart-type	t	p
Visages	Joie	%RC	0,63	0,67	0,20	-0,20	ns
		%FR	0,38	0,23	0,16	0,88	ns
		Recollection	-0,13	0,19	0,18	-1,66	0,06
		Familiarité	0,00	0,33	0,29	-1,10	ns
	Peur	%RC	1,00	0,74	0,24	1,06	ns
		%FR	0,00	0,19	0,14	-1,33	ns
		Recollection	0,38	0,28	0,23	0,39	ns
		Familiarité	0,40	0,39	0,35	0,03	ns
	Neutralité	%RC	0,25	0,66	0,15	-2,57	0,013
		%FR	0,63	0,15	0,18	2,51	0,014
		Recollection	0,00	0,23	0,21	-1,04	ns
		Familiarité	0,00	0,32	0,24	-1,32	ns

Mots	Positif	%RC	0,75	0,65	0,21	0,49	ns
		%FR	0,25	0,24	0,17	0,06	ns
		Recollection	0,13	0,13	0,24	0,00	ns
		Familiarité	0,50	0,35	0,29	0,50	ns
	Négatif	%RC	0,88	0,71	0,20	0,80	ns
		%FR	0,13	0,18	0,18	-0,28	ns
		Recollection	0,38	0,13	0,16	-1,17	ns
		Familiarité	0,25	0,50	0,21	1,50	ns
	Neutralité	%RC	0,75	0,56	0,28	0,64	ns
		%FR	0,13	0,15	0,16	-0,13	ns
		Recollection	0,25	0,13	0,15	0,80	ns
		Familiarité	0,40	0,35	0,31	0,16	ns

4) IRMf de la mémoire émotionnelle

A nouveau, les performances comportementales de la patiente ne diffèrent pas significativement des performances du groupe contrôle et n'ont pas varié d'une manière significative depuis l'évaluation pré-chirurgicale (cf. Annexe VI). Les différences en termes de réseau cérébral sont donc supposées refléter directement l'effet de la chirurgie temporale et non pas des différences d'efficacité mnésique. Cependant, la patiente n'a produit aucune réponse R lors de la reconnaissance correcte des deux types de visages ; il n'a donc pas été possible de comparer les activations associées à ces réponses dans l'analyse post-chirurgicale.

a. Analyse cerveau entier

Les régions activées différemment par la patiente et le groupe des 13-17 ans sont présentées dans le tableau 4.4. Ces activations sont également représentées sur la figure 4.5.

Par rapport au réseau de mémoire émotionnelle du groupe contrôle, la patiente recrute de manière supplémentaire des régions frontales gauches, pariétales et postérieures bilatérales. En revanche, elle n'active pas un ensemble de régions présent chez les 13-17 ans et qui comprend des régions frontales et temporales bilatérales,

l'hippocampe résiduel (corps et queue) droit, l'insula droite, le thalamus, et le précunéus gauche.

Tableau 4.4

Liste des régions activées différemment par la patiente 28 en post-chirurgical par rapport au groupe contrôle des 13-17 ans ($p < .0001$ non corrigé, clusters ≥ 10 voxels).

Contraste	Structure	x	y	z	Taille du cluster	Valeur T	Valeur Z
Groupe Contrôle > Patiente 28							
	Gyrus frontal supérieur droit	9	9	57	14	14,61	5,66
	Gyrus frontal moyen droit	39	-6	60	11	30,45	6,89
	Gyrus pré-central droit	60	-6	12	13	13,51	5,52
	CPF DL droit	18	54	36	110	29,28	6,83
	Insula droite	39	-24	23	11	10,11	4,97
	Gyrus temporal moyen droit	60	-12	-12	20	20,11	6,22
	Hippocampe droit	33	-18	-18	10	9,85	4,92
	Gyrus angulaire droit	51	-66	21	22	15,62	5,78
	Précuneus droit	3	-42	54	11	17,61	5,99
	Thalamus droit	18	-30	12	16	14,39	5,63
	Gyrus frontal inférieur gauche	-51	36	-3	11	12,28	5,34
	CPF DL gauche	-12	57	33	25	16,67	5,90
	Gyrus temporal moyen gauche	-48	-69	18	18	16,17	5,84

Patiente 28 > Groupe Contrôle

Gyrus frontal supérieur droit	-3	18	57	19	17,78	6,01
Gyrus frontal inférieur droit	-60	9	21	13	24,14	6,52
Cunéus droit	15	-72	15	28	23,75	6,49
Gyrus temporal inférieur	-48	-69	-3	13	20,12	6,22
Gyrus post-central gauche	-33	-48	63	37	22,48	6,40
Gyrus cingulaire postérieur gauche	-21	-69	12	25	18,97	6,12
Gyrus lingual gauche	-27	-72	-12	13	16,80	5,91
Précunéus gauche	-24	-75	36	90	28,54	6,79
Noyau caudé gauche	-12	15	12	14	13,52	5,52

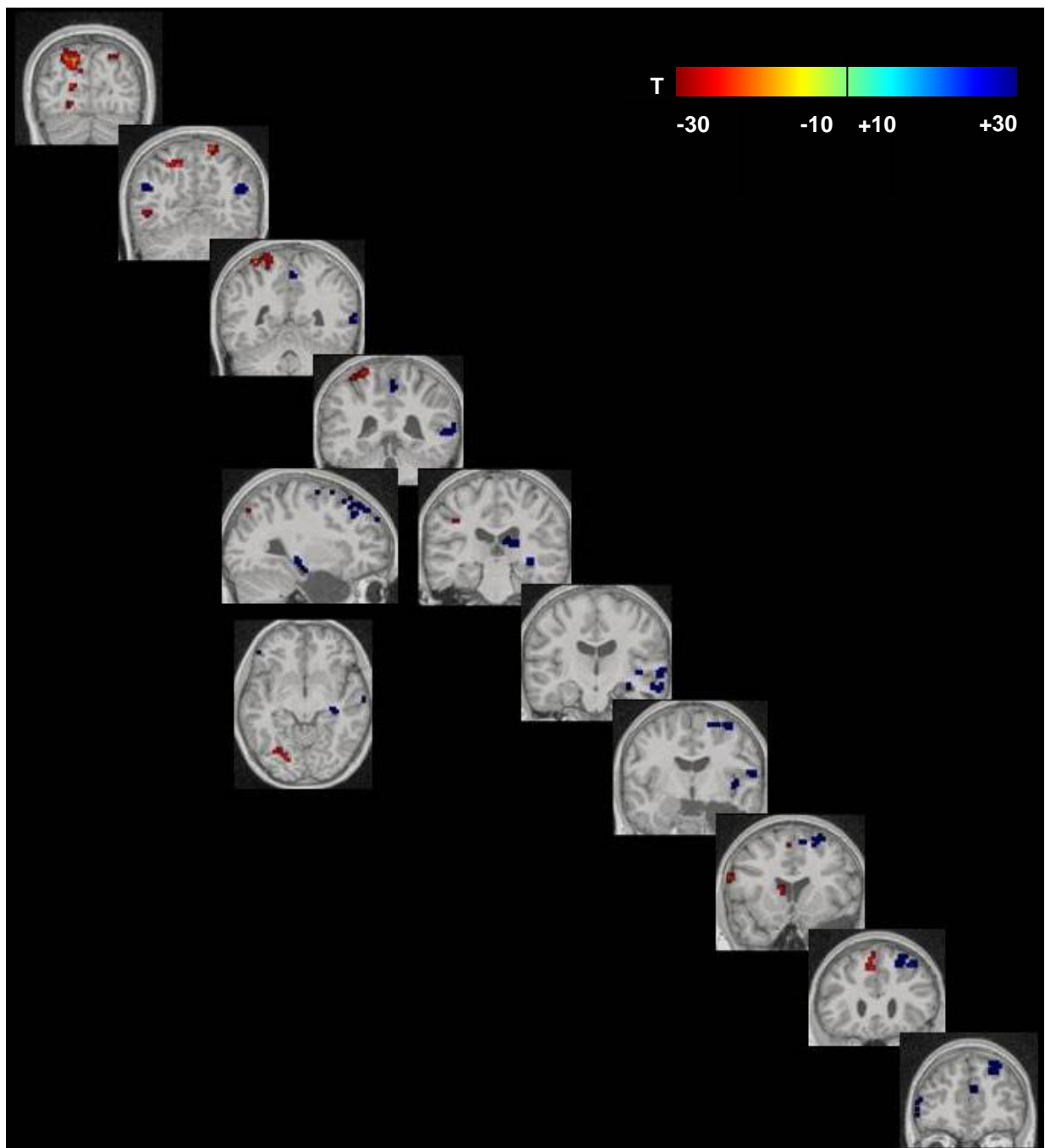


Figure 4.6 : Différence dans le réseau de mémoire émotionnelle chez la patiente en post-chirurgical en comparaison avec le groupe des 13-17 ans. Les activations rouges représentent les régions sur-activées par la patiente et les activations bleues représentent les régions sous-activées par rapport au groupe contrôle.

b. Analyses par régions d'intérêt

Les comparaisons des valeurs moyennes du contraste Dm peur > Dm neutre dans les ROIs a révélé que certaines régions étaient moins activées chez la patiente que dans le groupe des 13-17 ans. La patiente active moins l'hippocampe droit résiduel et le CTP et le CPR gauche et ($p < .001$; cf. figure 4.6). En revanche, à gauche, l'amygdale, le corps et la queue de l'hippocampe, et le cortex entorhinal sont plus activés chez la patiente ($p < .005$). Le CPH est également suractivé de façon bilatérale ($p < .001$; cf. figure 4.6), plus particulièrement à gauche.

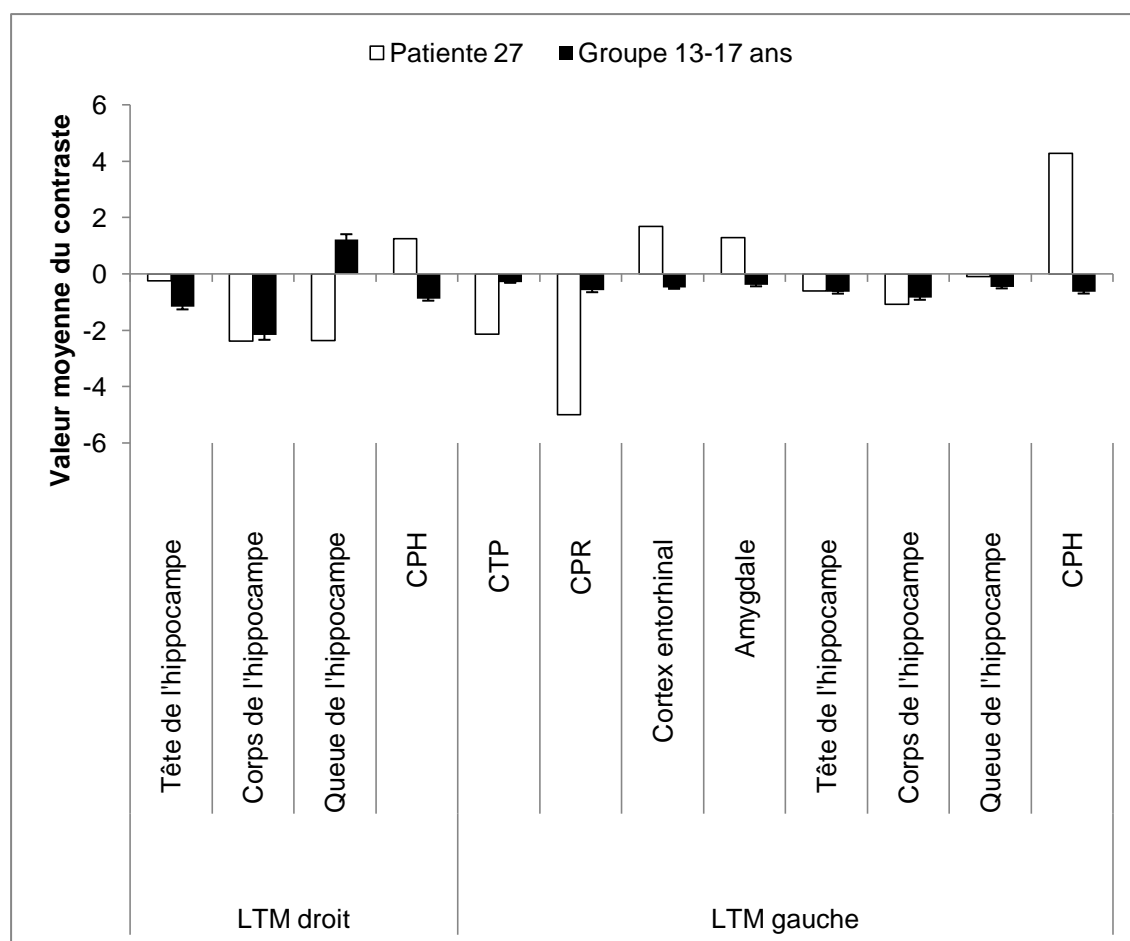


Figure 4.7 : Valeurs moyennes du contraste Dmpeur > Dm neutre chez la patiente 28 et dans le groupe contrôle des 13-17 ans dans les ROIs temporales internes.

Concernant les contrastes portant sur la recollection de visages exprimant la peur, l'amygdale gauche, l'hippocampe bilatéral et le CPH bilatéraux sont moins activés chez la patiente que dans le groupe de 13-17 ans ($p < .001$ sauf pour la tête de l'hippocampe droit : $p < .01$). En revanche, pour la recollection de visages neutres, la patiente active plus l'hippocampe résiduel droit et le CPH bilatéral et moins l'hippocampe gauche et le CTP gauche ($p < .001$ sauf pour le corps de l'hippocampe gauche : $p < .01$). En outre, la familiarité associée aux visages exprimant la peur engendre des activations plus fortes chez la patiente au niveau de l'amygdale gauche, de l'hippocampe antérieur gauche (tête et corps) et du CPH bilatéral ($p < .001$). Enfin, la familiarité associée aux visages neutres est liée à une sur-activation de l'hippocampe droit résiduel et de CPH bilatéral et à une sous-activation de l'hippocampe gauche et du CTP gauche chez la patiente ($p < .001$).

V – DISCUSSION

La comparaison des situations pré et post-chirurgicales chez cette patiente a mis en évidence en premier lieu un contrôle des crises suite à la RTAM. Sur le plan neuropsychologique, il s'agit d'une jeune patiente avec des capacités supérieures à la norme et qui se sont nettement améliorées après la chirurgie et le contrôle des crises, notamment dans le domaine langagier et au niveau de la vitesse de traitement. C'est au niveau de la sphère comportementale et émotionnelle que les améliorations sont toutefois les plus significatives, en particulier avec une harmonisation de l'humeur. En revanche, la mémoire visuelle et plus particulièrement la mémoire des visages s'est révélée fragile, tant en phase pré que post-chirurgicale, ce qui concorde avec les données de la littérature chez les enfants avec ELT et RTAM-D (Beardsworth & Zaidel, 1994 ; Jambaqué et al., 2007). Néanmoins, la patiente reste sensible à l'effet bénéfique de

l'émotion sur la mémoire verbale et non verbale dans notre tâche expérimentale de mémoire émotionnelle qui comporte peu d'items (8 dans chaque condition).

Lorsqu'elle est confrontée à un nombre plus important de visages au moment de la tâche en IRMf, la patiente est en revanche plus en difficulté. En effet, en phase pré-chirurgicale, elle reconnaît les visages neutres au niveau du hasard et ses performances sont en dessous du seuil du hasard pour les visages exprimant la peur. Les performances post-chirurgicales tendent à être meilleures, mais l'effet facilitateur de l'expression de peur sur la mémoire n'est toujours pas présent. Sur le plan anatomo-fonctionnel, de nombreuses différences sont apparues dans le réseau de mémoire émotionnelle de la patiente par rapport aux groupes contrôles. En phase pré-chirurgicale, on observe chez elle un sur-engagement de régions qui font partie du réseau immature des 8-12 ans décrit dans l'étude 2, notamment l'insula et le cervelet. Ceci pourrait suggérer que les sensations internes jouent un rôle encore plus prépondérant dans la mémoire de visages exprimant la peur chez la patiente. A l'inverse, on observe un désengagement des régions attentionnelles et frontales ainsi que du thalamus, ce qui pourrait expliquer les performances relativement faibles de la patiente, qui ne fait pas plus appel au réseau extra-LTM de la mémoire. En revanche, les aires attentionnelles postérieures et de contrôle frontales sont plus impliquées en phase post-chirurgicale, ce qui pourrait sous-tendre dans une certaine mesure l'amélioration des capacités d'encodage de visages exprimant la peur.

Concernant plus particulièrement les structures du LTM, on observe en pré-chirurgical une implication plus forte chez la patiente de l'amygdale centro-médiane droite, de la tête de l'hippocampe gauche et du CPH bilatéral. A l'inverse, l'amygdale gauche, le CPR bilatéral, le CTP bilatéral, l'hippocampe droit et le corps et la queue de l'hippocampe gauche sont moins activés que dans le groupe des enfants contrôles. Il

semblerait donc que d'une part, compte-tenu des dysfonctionnements du LTM droit, l'activité mnésique soit partiellement assumée par l'hippocampe antérieur gauche mais d'une façon relativement isolée ; ceci serait cependant la preuve d'une certaine plasticité cérébrale pendant la phase active de l'épilepsie. D'autre part, le recrutement de l'amygdale centro-médiane est latéralisée à droite chez la patiente peut sembler suprenant, alors même qu'elle est impliquée dans le processus épileptique. Cette activation de l'amygdale droite chez la patiente ne traduit pas de mécanisme de réorganisation cérébrale et pourrait être cohérente avec l'absence de facilitation émotionnelle des processus mnésiques. En phase post-chirurgicale, on observe une implication moindre des structures hippocampiques droites résiduelles, qui n'étaient déjà pas engagées dans le réseau de mémoire émotionnelle en pré-chirurgical. De manière complémentaire, la patiente active d'autant plus l'hippocampe gauche (corps et queue) et l'amygdale gauche. Il semble donc que l'activité liée à la mémoire émotionnelle puisse être prise en charge par le LTM contro-latéral après la résection. Ceci suggère que la chirurgie puisse avoir un effet bénéfique sur les capacités de réorganisation fonctionnelle des réseaux de mémoire émotionnelle. Cependant, la patiente a toujours massivement recours au CPH bilatéral en phase post-chirurgicale, suggèrent que le transfert des compétences de mémoire émotionnelle vers l'hippocampe gauche n'est pas encore pleinement effectif et que le rôle compensatoire du CPH est toujours nécessaire. Par ailleurs, cela confirme également que le CPH reste fonctionnel, et justifie la préservation de cette structure lors de l'exérèse. Concernant la recollection de visages exprimant la peur, la patiente recrute peu les régions du LTM, tant en période pré que post chirurgicale. A l'inverse, l'amygdale, l'hippocampe et le CPH bilatéraux sont plus impliqués chez les sujets contrôles de 13-17 ans, comme cela a été déjà souligné dans l'étude 2. En revanche, la recollection de visages neutres repose sur

un recrutement plus important de l'hippocampe droit, et moins sur l'hippocampe et le CTP controlatéraux chez la patiente. La recollection semblerait donc peu sujette à une réorganisation de l'activité fonctionnelle controlatérale tant pendant la maladie qu'après la chirurgie. Le processus de familiarité par ailleurs, est associé à des activations contro-latérales au niveau de l'amygdale et le l'hippocampe, lorsqu'elle concerne des visages exprimant la peur. En revanche, la familiarité associée aux visages neutres repose plus sur l'hippocampe résiduel droit et moins sur l'hippocampe gauche. Ceci suggère en premier lieu que la modulation amygdalienne de la mémoire intervient au niveau du processus de familiarité chez la patiente, de façon similaire au groupe contrôle de 8-12 ans (cf. étude 2) ; une certaine immaturité des processus mnésiques est donc présente chez cette patiente. Par ailleurs, la réorganisation contro-latérale des activations semble ici facilitée par la présence d'une expression faciale émotionnelle de peur.

De part sa nature, cette étude de cas reste illustrative et les interprétations des résultats restent au stade de suggestions et seraient à confirmer au moyen d'une étude de groupe comparant les situations pré- et post-opératoire. En particulier, la comparaison directe des activations liées à la mémoire émotionnelle en pré- et post-opératoire n'a pas été possible pour des raisons de puissance statistique, ce qui limite nos conclusions en terme de plasticité du réseau chez la patiente. Néanmoins, l'examen de cette patiente, qui présentait des éléments anxio-dépressifs à l'origine, a permis d'apporter un éclairage nouveau sur l'évolution de l'état psycho-affectif en lien avec la réorganisation des activations limbiques en post-opératoire.

En conclusion, cette étude de cas met en évidence une amélioration comportementale associée à la chirurgie du LTM et au contrôle des crises. Malgré une fragilité de la mémoire des visages, la reconnaissance de visages exprimant la peur est

plus satisfaisante après la chirurgie. Cet effet est associé à des phénomènes de réorganisation cérébrale contro-latérale, notamment pour la reconnaissance de visages exprimant la peur basée sur la familiarité. En outre, les activations mises en évidence chez la patiente traduisent une certaine immaturité des réseaux de mémoire émotionnelle. Nos observations suggèrent enfin un rôle de soutien mnésique important du CPH en phase pré et post-chirurgicale.

Partie 3 : Discussion générale

***Mémoire émotionnelle et réorganisation fonctionnelle
liée à un dysfonctionnement : rôle clé du lobe temporal
médian au cours du développement***

Ce travail de thèse concerne la problématique des relations entre mémoire et émotions, en rapport avec l'implication du lobe temporal médian (LTM), au cours du développement chez l'enfant sain et avec épilepsie du lobe temporal (ELT). Notre projet s'inscrit dans le contexte de la neuropsychologie de l'épilepsie qui a largement contribué à la compréhension de la mémoire et des émotions. Nous nous sommes ainsi intéressés au risque de déficits de la mémoire émotionnelle chez les enfants concernés par une chirurgie de l'ELT, tout en bénéficiant de l'apport des techniques d'imagerie cérébrale pour l'étude des bases neurales de la mémoire et des émotions. Les quatre études menées ont plus particulièrement cherché à clarifier l'implication du LTM dans la mémoire émotionnelle au cours du développement. Nos objectifs principaux étaient **(1)** de comparer l'influence des émotions sur la mémoire verbale et non verbale au cours du développement sain et en cas d'ELT, **(2)** de décrire les bases cérébrales des processus de la mémoire émotionnelle au cours du développement au moyen de l'IRMf, **(3)** de s'intéresser à l'impact de l'ELT sur les activations neuro-fonctionnelles liées à la mémoire émotionnelle et **(4)** d'illustrer, à titre individuel, l'impact d'une chirurgie de l'ELT sur la mémoire émotionnelle et les caractéristiques cognitivo-émotionnelles à travers l'étude de cas d'une patiente avec ELT droite en phase pré- puis post-opératoire en IRMf.

Dans cette dernière partie, nous proposons de débiter la discussion autour de la modulation émotionnelle de la mémoire au cours du développement normal en rapport avec la maturation fonctionnelle de l'amygdale. Par la suite, la discussion sera centrée sur les capacités de mémoire émotionnelle chez des enfants et adolescents traités par résection temporale antéro-mésiale (RTAM) incluant l'amygdale, en s'intéressant à l'association entre psychopathologie et mémoire émotionnelle au cours du développement. Enfin, les capacités de réorganisation et de plasticité cérébrale du réseau

neurofonctionnel de mémoire émotionnelle seront évoquées à travers les résultats des études en neuroimagerie chez les patients.

I – Mémoire de la peur et amygdale au cours du développement

Dans un premier temps, les données recueillies dans le groupe d'enfants et d'adolescents sains des études 1 (n=50 ; 8-17 ans) et 2 (n=24 ; 8-17 ans) nous ont permis de mettre en évidence **l'existence d'une majoration émotionnelle des souvenirs de visages et de mots au cours du développement, quelle que soit la valence émotionnelle**. Ces résultats confirment et étendent ceux obtenus chez les enfants sains âgés de 11 à 15 ans dans l'étude déjà réalisée par notre équipe et portant sur la mémoire d'une liste de mots et d'une histoire émotionnelle (Jambaqué et al., 2009). La majoration émotionnelle des souvenirs se mettrait donc en place au cours de l'enfance et concernerait différentes nature de matériel, comme c'est le cas chez l'adulte (e.g. Murty et al., 2010). Il convient cependant de noter que le matériel verbal était ici présenté en modalité visuelle. Afin de tester un éventuel effet du matériel chez des enfants de moins de 8 ans, il serait nécessaire de proposer une présentation auditive du matériel verbal. Compte-tenu de la précocité des processus de traitement des visages et des expressions émotionnelles (e.g. Nelson, 1987), nous pouvons alors supposer que l'effet de l'émotion sur la mémoire serait plus précoce avec des visages qu'avec des mots. Cela soutiendrait par ailleurs l'idée que les processus de mémoire de visages émotionnels constituent un élément important des relations interpersonnelles.

Parmi les stimuli émotionnels proposés dans l'étude 1, **les visages exprimant la peur semblent néanmoins posséder un statut particulier**. D'une part, la reconnaissance des mots émotionnels et neutres ainsi que des visages joyeux et neutres s'améliore avec l'âge, tandis que la reconnaissance des visages exprimant la peur n'est pas sensible à l'effet de

l'âge. Ce résultat est retrouvé dans l'étude 3, où les reconnaissances correctes de visages exprimant la peur ne sont pas différentes dans le groupe des enfants et des adolescents. D'autre part, la reconnaissance de ces visages est associée à une augmentation du recours à la recollection, alors que ce n'est pas le cas pour les visages joyeux ou pour les mots émotionnels. Dans l'étude 3, ce résultat s'est confirmé dans le groupe des adolescents, la reconnaissance des visages exprimant la peur étant caractérisée par un sentiment de reviviscence, tandis que c'est la familiarité qui guide la reconnaissance des visages neutres. Cet effet permettrait l'évitement futur des situations négatives et posséderait un avantage adaptatif. Les théories d'évaluation des émotions (appraisal theories of emotion ; Brosh, Pourtois & Sander, 2010) ont en effet suggéré que la peur est une émotion plus pertinente que la joie pour la survie de l'espèce et l'adéquation des comportements sociaux. Ceci pourrait expliquer l'influence précoce et constante de l'expression faciale de peur sur la mémoire. Par ailleurs, au niveau cérébral, le rôle de détection de cette pertinence serait joué par l'amygdale (Sander, Grandjean & Scherer, 2005).

Chez l'adulte, de nombreuses études ont décrit le rôle de l'amygdale dans la majoration émotionnelle des souvenirs (LaBar & Cabeza, 2006 ; Murty et al., 2010). Plus particulièrement, les études chez l'adulte ont montré que c'est la partie baso-latérale de l'amygdale qui est impliquée dans la modulation de l'activité liée à la mémoire au sein du LTM, notamment au niveau de l'hippocampe postérieur (Dolan, LaBar & Cabeza, 2004 ; McGaugh, 2004 ; Roozental & McGaugh, 2011). Néanmoins, la mise en place de cette interaction entre amygdale et hippocampe au cours du développement restait à élucider. Pour répondre à cette question, nous avons proposé un paradigme original de mémoire émotionnelle en IRMf à deux groupes de sujets âgés de 8 à 12 ans et de 13 à 17 ans. **Nous avons mis en évidence que chez les adolescents, comme chez l'adulte, l'effet de**

majoration émotionnelle de la mémoire est associé à une activation de l'amygdale baso-latérale au moment de l'encodage efficace des visages exprimant la peur (Dolcos, Labar & Cabeza, 2004 ; Sergerie, Lepage & Armony, 2006). Par ailleurs, nos résultats confirment que l'amygdale baso-latérale constitue la structure clé du réseau de la recollection de visages exprimant la peur (Kensinger, Addis & Atapattu, 2011), qui apparaîtrait au moment de l'adolescence. **Chez les enfants en revanche, nous avons mis en évidence, pour la première fois, que l'encodage efficace des visages exprimant la peur est associé à une activation de la partie centro-médiane de l'amygdale.** L'implication de cette région de l'amygdale pourrait refléter le recours à des processus émotionnels de bas niveau (Bian, Yanagawa, Chen & Luo, 2008 ; Kalin, Shelton & Davidson, 2004 ; Lehman, Winans & Powers, 1980). Bien qu'il n'existe pas de consensus sur la latéralisation de la modulation émotionnelle de la mémoire, la latéralisation gauche des activations de l'amygdale chez les enfants et les adolescents pourrait s'expliquer par le recours à des stratégies sémantiques (Dolcos, Labar et Cabeza, 2004). Alternativement, la latéralisation gauche des activations amygdaliennes chez les enfants et les adultes pourrait se rapporter à une immaturité du réseau du traitement perceptif de la peur, comme Hung, Smith et Taylor (2011) l'ont décrit par rapport aux activations amygdaliennes droites observées chez l'adulte.

Par ailleurs, l'immaturité du réseau de mémoire émotionnelle chez l'enfant s'exprime également à travers le recrutement de régions cérébrales additionnelles. Au moyen d'une approche originale pour le traitement des données en IRMf associant une analyse des activités cérébrales en régions d'intérêt détaillée au niveau du LTM (distinction des sous-parties de l'hippocampe, du gyrus parahippocampique, des noyaux de l'amygdale) et une analyse corrélationnelle (étude continue de l'effet de l'âge), nous avons souhaité être au plus proche de la dynamique développementale. **Au sein du LTM, les résultats ont**

notamment révélé un gradient caudo-rostral d'activations de la reconnaissance mnésique des visages de la peur liées à l'âge. Nous avons en effet rapporté une diminution avec l'âge des activations liées à la mémoire émotionnelle dans les cortex temporopolaire, périrhinal, entorhinal et l'hippocampe antérieur (tête et corps) associée à une stabilité de ces activations au niveau de la queue de l'hippocampe et du CPH. Nelson et al. (2003) avaient également mis en évidence une diminution des activations du cortex temporopolaire associée à l'encodage de visages exprimant la peur, mais entre l'adolescence et l'âge adulte. Nos résultats confirment donc l'importance de cette région dans la mémoire émotionnelle, en particulier au cours du développement. Par ailleurs, une maturité plus précoce du cortex parahippocampique dans la reconnaissance mnésique avait déjà été soulignée par Gheiti et al. (2010). L'implication du cortex parahippocampique dans le processus de recollection mnésique serait en revanche plus tardif, et apparaîtrait pendant l'adolescence, comme dans l'étude de Gheiti et al. (2010) pour des listes mots/images, et dorénavant avec notre étude sur le plan de la mémoire émotionnelle. Cet engagement du cortex parahippocampique dans la recollection associée à la reconnaissance de visages exprimant la peur s'accompagne d'une activation de l'hippocampe chez les adolescents, ce qui s'accorde avec les études menées chez l'adulte (Davachi et al., 2003 ; Kensinger & Schacter, 2006 ; Ranganath & Rainer, 2003), et peut s'interpréter dans le cadre des récents modèles de la reconnaissance mnésique qui décrivent un rôle de ces deux structures lors de la recollection (Diana, Yonelinas & Ranganath, 2007). L'activation spécifique du cortex parahippocampique pour la recollection émotionnelle viendrait d'une association réalisée par le sujet au moment de l'encodage entre l'expression faciale de peur et des informations contextuelles.

Enfin, les résultats de l'étude 2 ont montré qu'un certain nombre de régions extra-LTM étaient de moins en moins impliquées avec l'âge dans le réseau de mémoire

émotionnelle. Ceci suggère un recours décroissant avec l'âge (1) aux sensations internes (insula, cervelet), (2) aux processus visuo-attentionnels (cunéus, voie ventrale) et (3) au contrôle préfrontal (cortex cingulaire antérieur). Ce dernier point est en accord avec les modèles neuro-comportementaux de l'adolescence, qui postulent un lâcher prise des aires préfrontales au profit des régions limbiques, telle que l'amygdale (Casey, Getz, & Galvan, 2008 ; Ernst, Pine & Hardin, 2006 ; Nelson Leibenluft, McGlure & Pine, 2005).

II – Mémoire de la peur et épilepsie du lobe temporal chez l'enfant

Les études neuropsychologiques chez l'adulte ont décrit une fragilité de la mémoire émotionnelle chez les patients avec ELT (e.g. Carvajal et al., 2009 ; Glogau et al., 2004). Le dysfonctionnement des interactions entre amygdale et hippocampe serait à l'origine de ces troubles (Richardson, Strange & Dolan, 2004). Nous venons de décrire que l'amygdale et les structures de la mémoire au sein du LTM sont impliquées dans le réseau de mémoire émotionnelle au cours du développement. La question se pose alors de savoir quelles sont les répercussions d'une atteinte de ces régions sur la mémoire émotionnelle au cours du développement.

Plusieurs études ont établi que les enfants présentant une ELT unilatérale pharmaco-résistante constituent une population à risque de troubles mnésiques matériel-spécifiques et de perturbation de la mémoire épisodique dans la vie quotidienne (Jambaqué et al., 2007 ; Mabbot et Smith, 2003). Une première étude avait en outre démontré que la mémoire verbale émotionnelle pouvait être affectée par cette pathologie (Jambaqué et al., 2009). Nous nous sommes donc intéressés à la mémoire des stimuli émotionnels chez 25 patients âgés de 8 à 18 ans ayant subi une résection temporale antérieure et mésiale (RTAM) dans le but de contrôler une ELT unilatérale pharmaco-résistante (étude 1). Les

performances des patients ont été comparées à celles de 50 enfants et adolescents contrôles pour des tâches de reconnaissance mnésique de visages et de mots émotionnels et neutres. Un paradigme R/K/G a en outre été proposé afin d'interroger le recours aux processus de recollection et familiarité.

En premier lieu, nos résultats ont montré que par rapport aux participants contrôles, les patients avec RTAM gauche ou droite présentent un déficit de majoration émotionnelle des souvenirs dans l'enfance. Dans l'étude 1, il a été montré que ces difficultés concernent les mots positifs et négatifs et les visages joyeux mais épargnent les visages exprimant la peur. Les résultats comportementaux des 7 patients avec RTAM droite de l'étude 3, qui concernent uniquement des visages neutres et exprimant la peur, avec un plus grand nombre d'items pour s'adapter aux contraintes de l'IRMf, sont moins univoques mais vont dans le même sens : en effet, les patients mémorisent moins bien les visages neutres que les sujets contrôles, mais leur performance se normalise pour les visages exprimant la peur. **Il semble donc que l'expression de peur sur un visage permet la mise en place d'une majoration émotionnelle de la mémoire, ou dans une moindre mesure une normalisation des performances mnésiques, en cas de lésion du LTM.**

A nouveau, il apparaît que l'expression de peur possède un statut particulier. L'influence de l'expression de peur sur la mémoire de visages chez les patients avec RTAM pourrait s'expliquer par une préservation de la capacité à détecter la pertinence adaptative de la peur chez ces enfants (Brosh, Pourtois & Sander, 2010). Les mots émotionnels sont en revanche moins pertinents dans le jeu des interactions sociales que l'expression faciale de peur, ce qui expliquerait l'absence de majoration des souvenirs des mots négatifs chez les patients. La préservation de l'effet de l'expression de peur en cas de RTAM pendant l'enfance pourrait par ailleurs être expliquée par une prise en charge

par l'amygdale controlatérale des fonctions de modulation des systèmes mnésiques. Les résultats des études 3 et 4 fournissent des arguments en faveur de cette hypothèse, qui sera abordée plus en détail par la suite.

La majoration émotionnelle des souvenirs de visages exprimant la peur est cependant affectée d'un point de vue qualitatif par l'atteinte du lobe temporal. **En effet, la reconnaissance des visages exprimant la peur repose sur un processus de recollection au cours du développement normal, alors que les résultats de l'étude 1 indiquent que le sentiment de familiarité est à la base de la reconnaissance de ces visages chez les patients.** De même, dans l'étude 3, les reconnaissances de visages neutres et exprimant la peur repose sur un sentiment de familiarité chez les patients. La mémoire de visages exprimant la peur semble ainsi reposer sur des processus différents dans le développement normal et en cas d'atteinte unilatérale du LTM. Nos résultats sont partiellement en accord avec l'étude de Aly, Knight et Yonelinas (2010), selon laquelle les adultes présentant des lésions du LTM sont gênés pour reconnaître des visages et des mots sur la base du processus de recollection mais pas de celui de la familiarité.

Bien que les résultats de l'étude 2 soient en faveur d'une latéralisation gauche des activations âge-dépendantes au niveau de l'amygdale, nous n'avons pas mis en évidence de différence des scores de mémoire émotionnelle entre les patients avec RTAM droite et gauche dans l'étude 1. En revanche, des différences sont apparues dans les analyses corrélationnelles entre la mémoire de visages exprimant une émotion et les mesures socio-émotionnelles. Tout d'abord, la reconnaissance de visages n'est pas corrélée avec l'identification des expressions faciales chez les patients avec RTAM droite. Ce résultat est répliqué dans l'étude 4, la patiente 28 illustrant ce déficit de mémoire de visages

exprimant la peur en l'absence d'un déficit en termes d'identification de la peur sur le visage d'autrui. A l'inverse, les patients avec RTAM gauche (étude 1) qui avaient des difficultés à identifier la joie sur des visages étaient aussi ceux qui présentaient les performances les plus faibles de reconnaissance et de recollection de visages joyeux. Nos observations confirment et étendent donc aux enfants et adolescents avec RTAM les résultats de l'étude de Glogau et al. (2004). La performance des enfants avec RTAM gauche dans la tâche de mémoire émotionnelle est probablement influencée par des difficultés pré-existantes au niveau de la perception des expressions faciales émotionnelles. Ceci peut s'expliquer notamment par la nature verbale de la tâche d'identification des expressions faciales émotionnelles qui nécessite de dénommer l'émotion exprimée et par la fréquence des problèmes de dénomination observées chez les enfants avec une ELT gauche (Jambaqué et al., 2007). Nos observations suggèrent donc que la perception et la mémoire émotionnelle sont liées si elles sont évaluées toutes les deux à l'aide de visages et en fonction de la latéralité de l'atteinte cérébrale. Par ailleurs, les patients avec RTAM gauche qui présentent le plus de problèmes comportementaux et émotionnels sont ceux qui ont le plus de difficultés à mémoriser des visages joyeux, tandis qu'une telle relation n'est pas retrouvée en cas de RTAM droite. Les problèmes socio-émotionnels sont associés à une perturbation de la mémoire de visages joyeux sont plus particulièrement l'anxiété, le retrait, les problèmes sociaux, les problèmes de pensée, les troubles attentionnels et l'agressivité. Malgré la similarité des profils socio-émotionnels dans les deux groupes de patients, cette relation n'est exprimée qu'en cas de RTAM gauche. Buchanan, Tranel et Adolphs (2006) ont par exemple montré que des patients adultes avec RTAM droite étaient en difficulté pour rappeler des souvenirs autobiographiques émotionnels désagréables, à l'inverse des patients avec RTAM gauche.

De plus, les expériences de peur ictale sont plus communes en cas de crises impliquant le LTM droit que le gauche (Sazgar, Carlen, & Wennberg, 2003).

L'atteinte du LTM gauche pourrait donc engendrer une intrication de troubles émotionnels et mnésiques, mais l'anxiété pourrait également expliquer la préservation de l'augmentation de la mémoire pour les visages exprimant la peur. L'anxiété infantile est en effet associée à un biais de mémoire à l'égard des stimuli négatifs, en comparaison avec des stimuli positifs ou neutres (Reid, Salmon, Lovibond, 2006). L'amygdale et l'hippocampe jouent un rôle majeur dans la neurobiologie de l'anxiété mais sont également impliqués dans la genèse des crises dans l'ELT. La sur-activation de l'amygdale est une hypothèse centrale dans l'explication des symptômes anxieux, et la réduction des signaux excessifs de ses neurones peut théoriquement améliorer le tableau clinique (Rogawski & Löscher, 2004). La sur-activation de l'amygdale partage des similarités avec l'accès d'activation typique des neurones épileptiques, ce qui peut expliquer l'effet de certains médicaments anti-épileptiques, tels que les benzodiazépines, dans le traitement de l'anxiété (Mula, Pini & Cassano, 2007). Le GABA constitue le principal neuro-transmetteur inhibiteur du cerveau et, en association avec la sérotonine et la norépinephrine, est impliqué dans la genèse de l'anxiété. Les médicaments qui stimulent les récepteurs GABA-A, tels que les benzodiazépines, ont des effets à la fois anti-épileptiques et anxiolytiques, en permettant la réduction de l'excitabilité neuronale qui peut être liée à la peur (Mula & Monaco, 2009).

Au niveau cellulaire, le modèle du conditionnement à la peur est un modèle approprié pour étudier les mécanismes de la mémoire émotionnelle et potentiellement pour comprendre les troubles psychopathologiques liées à la peur, comme l'anxiété ou l'état de stress post-traumatique (ESPT ; Johansen, Cain, Ostroff & LeDoux, 2011). Des changements de type potentialisation à long terme (PLT) caractériseraient la plasticité

synaptique du noyau latéral de l'amygdale permettant le conditionnement à la peur (Rodrigues, Shafe & LeDoux, 2004), en fonction de l'historique des stimulations précédentes (Post et al., 1998). Les modèles cognitifs et comportementaux suggèrent que l'anxiété constitue un exemple de réponse de peur conditionnée, caractérisée par des patterns de pensée aberrants, incluant une sur-estimation des risques, et une sous-estimation de la capacité de faire face aux situations potentiellement menaçantes (LeDoux, 2000). Le rôle de l'amygdale peut également s'exprimer dans le développement de l'EPST, au cours duquel les souvenirs d'évènements traumatiques sont caractérisés par le rehaussement de certains aspects et l'oubli d'autres (Rauch, Shin, & Phelps, 2006; Rauch, Shin, & Wright, 2003). L'amygdale apparaît en mesure de moduler les symptômes de l'ESPT, tels que l'élévation du niveau d'éveil, l'exagération des réactions de sursaut, et la capacité des indices contextuels liées au trauma (e.g. lieux, activités, personnes...) à déclencher une détresse émotionnelle. A ce titre, Tsoory et al. (2007) ont développé un modèle animal d'induction d'une prédisposition juvénile à des troubles liés au stress. Les rats prédisposés pendant leur développement et qui sont ensuite exposés à une situation stressante à l'âge adulte, montraient un déficit d'ajustement associé à une augmentation de l'activité de l'amygdale et de l'hippocampe. Tsoory et al. (2007) ont conclu que des altérations de l'amygdale contribuent aux symptômes mnésiques liés au stress à travers la modulation du système mnésique. Ces effets sont dépendants de systèmes hormonaux, à travers l'activation noradrénergique de l'amygdale baso-latérale, qui en retour module les régions impliquées dans la mémoire (Roosendaal & McGaugh, 2011).

Au total, les résultats comportementaux des études 1 et 3 indiquent que **l'intégrité du LTM est cruciale pour permettre la mise en place et le développement des interactions entre mémoire et émotions**. Néanmoins, l'influence de l'expression faciale

de peur sur la mémoire peut être préservée, ce qui souligne les liens particuliers entre la peur et le LTM, en particulier l'amygdale.

III – Réorganisation cérébrale fonctionnelle du réseau de mémoire de la peur et dysfonctionnement du lobe temporal au cours du développement

Les études en neuroimagerie fonctionnelle chez les patients avaient pour objectif de décrire la réorganisation du réseau de la mémoire émotionnelle chez des enfants ayant présenté une épilepsie du lobe temporal (ELT) droite pharmaco-résistante et traités par une résection temporale antérieure et mésiale (RTAM). Notre paradigme original de mémoire de visages neutres et exprimant la peur a été proposé à 7 patients avec RTAM droite dans l'étude 3 et à une patiente avant et après une RTAM droite dans l'étude 4. Les activations fonctionnelles des patients ont été analysées en fonction des connaissances acquises dans l'étude 2 sur le fonctionnement du réseau sain en développement.

Ces études ont permis de mettre en évidence l'existence d'une plasticité des réseaux de mémoire émotionnelle en lien avec un dysfonctionnement du LTM droit au cours du développement. Par rapport aux enfants contrôles, les 7 patients de l'étude 3 présentaient une atteinte précoce du réseau impliqué de façon précoce dans la mémoire émotionnelle, caractérisé par un gradient caudo-rostral de maturation fonctionnelle du LTM (étude 2). Cette atteinte ne conduit pas à un recours majoré aux autres structures du LTM qui étaient fortement activées chez les 8-12 ans : en effet, nous observons que le cortex périrhinal, le corps et la queue de l'hippocampe droits résiduels sont moins activés chez les patients que chez les enfants contrôles. Nos résultats soulignent en revanche l'intégrité fonctionnelle des structures controlatérales, c'est-à-dire les cortex temporopolaire, périrhinal, entorhinal et l'amygdale. **Ces activations reflètent une réorganisation**

controlatérale compensatoire du réseau de mémoire des visages exprimant la peur, et suggèrent que la participation unilatérale gauche des structures mnésiques et de l'amygdale serait suffisante pour permettre la modulation émotionnelle des souvenirs. L'analyse individuelle du cas pré et post-opératoire (étude 4) a de plus permis de montrer que cette réorganisation controlatérale du réseau de mémoire émotionnelle est majorée un an après la chirurgie et le contrôle des crises. En particulier, la plasticité de l'amygdale apparaît limitée par l'activité épileptique au sein du LTM : le shift controlatéral de l'activation amygdalienne n'est possible qu'après la résection de l'amygdale droite chez la patiente 28. Ceci est associé à une amélioration relative de la mémoire des visages exprimant la peur après la chirurgie, malgré la persistance d'une fragilité de la mémoire des visages. Ce type de réorganisation controlatérale a déjà été mis en évidence concernant les réseaux du langage chez des enfants avec différents types d'épilepsies focales (Hertz-Pannier et al., 2002 ; Liégeois et al., 2004 ; Yuan et al., 2006).

Outre la typicalité des activations du LTM gauche chez les patients de l'étude 3, une compensation supplémentaire est cependant nécessaire, au niveau de l'hippocampe et du cortex parahippocampique contro-latéraux. Les résultats de l'étude 2 ont montré que le cortex parahippocampique est une structure clé du réseau de mémoire émotionnelle, dont la participation est mature précocement. Par ailleurs, le cortex parahippocampique est généralement moins affecté par le réseau épileptogène (Bernasconi et al., 2003 ; Spencer & Spencer, 1996), ce qui explique sa préservation lors de l'exérèse chez 5/7 des patients de cette étude. Nos résultats en IRMf confirment l'intégrité fonctionnelle du cortex parahippocampique dans une tâche spécifique de mémoire de visages exprimant la peur au niveau individuel dans l'étude 4, mais pas au niveau du groupe dans l'étude 3. Or le début de l'épilepsie est plus tardif chez la patiente de l'étude 4 (8 ans) que dans

l'ensemble du groupe de l'étude 3 ($3,24 \pm 1,27$ ans) et les résultats de l'étude 2 indiquent que le cortex parahippocampique est une structure fonctionnellement précoce dès l'âge de 8 ans pour la reconnaissance mnésique. Même si les résultats de l'étude de cas sont nécessairement à considérer avec précaution compte-tenu des limites inhérentes à ce type de méthodologie, l'intégrité fonctionnelle du cortex parahippocampique ipsi-latérale pourrait éventuellement être préservée lorsque l'épilepsie se développe après une période de développement normale plus longue, lors de laquelle le réseau de mémoire émotionnelle se mettrait en place. A l'inverse, en cas de début plus précoce des crises, le cortex parahippocampique ipsi-latéral n'aurait pas atteint un degré de maturation fonctionnelle suffisant avant le dysfonctionnement pour participer au réseau de mémoire émotionnelle par la suite. Le cortex parahippocampique semblerait ainsi sous-tendre des mécanismes mnésiques compensatoires qui participent à la normalisation des performances lors de la reconnaissance de visages exprimant la peur. Une étude sur un groupe plus large serait nécessaires pour confirmer cette hypothèse, afin de prendre en compte l'âge, l'effet de variables médicales, telles que l'âge de début des crises, sur la réorganisation du réseau.

Parallèlement aux processus de réorganisation du réseau de mémoire émotionnelle, nous n'avons pas mis en évidence de compensation extra-LTM chez les 7 patients avec RTAM droite. En revanche, les données individuelles de la patiente 28 (étude 4) ont montré un recrutement plus important des régions visuo-attentionnelles frontales, pariétales et occipitales, notamment après la chirurgie. Ceci pourrait être expliqué par les délais post-opératoires plus importants dans le groupe des 7 patients (en moyenne 3,7 ans vs. 1 an pour la patiente 28), la compensation extra-LTM, caractérisée par des mécanismes attentionnels, constituant en fait un soutien temporaire du réseau de mémoire

émotionnelle. Ces données pourraient également s'expliquer par une variabilité inter-individuelle dans le groupe des 7 patients au niveau de l'implication des mécanismes attentionnels.

L'exploration des processus de recollection et de familiarité a été limitée par le déficit de recollection observé chez les patients avec RTAM droite (faible nombre de réponses Remember). L'étude de cas de la patiente 28 (étude 4) a cependant permis de suggérer que la recollection serait peu sujette à une réorganisation de l'activité fonctionnelle contralatérale tant pendant la phase active de l'ELT qu'après la chirurgie. Le processus de familiarité associé à la reconnaissance de visages exprimant la peur serait modulé par l'activité amygdalienne, de façon similaire aux enfants de 8 à 12 ans. En revanche, la familiarité associée aux visages neutres reposerait davantage sur l'hippocampe résiduel droit et moins sur l'hippocampe gauche : la réorganisation contralatérale des activations serait donc facilitée par la présence d'une expression faciale émotionnelle de peur.

L'étude de cas a permis d'illustrer l'apport de la neuro-imagerie à l'étude neuropsychologique de l'impact positif d'une RTAM conjointement sur la mémoire émotionnelle et sur l'humeur de la jeune fille. Chez l'adulte, la similitude entre les circuits cérébraux impliqués dans les épisodes dépressifs majeurs (EDM) et la mémoire émotionnelle (Phelps & Anderson, 1997 ; LeDoux, 1998 ; Drevets, 2000) a nourri un intérêt particulier pour les relations entre EDM et la mémoire d'événements émotionnels. En effet, la mémoire émotionnelle telle que nous l'avons explorée peut être perturbée chez les patients traversant un EDM. Des auteurs ont proposé que l'EDM est associé à un biais de mémoire pour les stimuli négatifs (Blaney, 1986 ; Bradley, Mogg & Williams,

1995 ; McNally, 1997; Neshat-Doost et al., 1998). L'EDM serait alors accompagné par une majoration de la reconnaissance des visages exprimant la peur ou la colère et une diminution de la reconnaissance des visages joyeux (Gilboa-Schechtman, Erhard-Weiss & Jeczemien, 2002). D'autres auteurs postulent plutôt l'existence d'une interaction entre EDM, dysfonctionnement de l'amygdale et traitement des expressions faciales de peur. En effet, des études en neuroimagerie fonctionnelle ont décrit une réduction de l'activation amygdalienne lors de la présentation de visages exprimant la peur chez les patients présentant un EDM (Thomas et al., 2001a; Drevets, Bogers & Raichle, 2002). Par ailleurs, les lésions de l'amygdale sont susceptibles de perturber la capacité à identifier l'expression faciale de peur (Adolphs et al., 2002 ; Golouboff et al., 2008). Ces différentes observations suggèrent que l'EDM pourrait être associé à un déficit spécifique de la mémoire des visages exprimant la peur, comme cela a été rapporté chez l'adolescent (Pine et al., 2004) Les résultats en IRMf obtenus par Roberson-Nay et al. (2006) indiquent que le déficit de mémoire des visages chez l'adolescent présentant un EDM reflète une dysfonction impliquant une hyper-activation de l'amygdale et de l'hippocampe antérieur gauches. Cependant, les auteurs ne sont pas parvenus à mettre en évidence un lien spécifique entre l'amygdale et la mémoire des visages exprimant la peur. Cela pourrait être lié au faible nombre de stimuli par catégorie d'expression émotionnelle (n=8) et à la nécessité conséquente de répéter 4 fois la situation d'encodage afin d'obtenir une puissance statistique suffisante. L'application à une population d'enfants ou d'adolescents souffrant de troubles dépressifs de notre paradigme axé sur la comparaison entre l'encodage de visages neutres et exprimant la peur permettrait d'explorer plus en avant le lien entre le dysfonctionnement de l'amygdale et les souvenirs de la peur dans la caractérisation du développement de cette pathologie.

IV – Conclusion et perspectives

En conclusion, ce travail de thèse a permis de mettre en évidence des résultats novateurs sur le développement du lien entre mémoire et émotion au niveau comportemental et cérébral. En premier lieu, l'influence bénéfique des émotions sur la mémoire apparaît au cours de l'enfance, et devient spécifiquement associée à un processus de recollection mnésique pendant l'adolescence. L'activation de l'amygdale basolatérale qui se met en place au moment de l'adolescence, est notamment la signature cérébrale du phénomène de modulation émotionnelle des souvenirs et la maturation fonctionnelle des structures de la mémoire au sein du LTM suit un gradient caudo-rostral. La reconnaissance mnésique de stimuli émotionnels est perturbée chez les jeunes patients présentant un dysfonctionnement du LTM, sauf pour les visages exprimant la peur, qui sont mieux mémorisés que des visages neutres. Le dysfonctionnement du LTM droit chez les patients est associé à des capacités de réorganisation controlatérale, au niveau de l'amygdale et des structures du LTM, avec une hyper-activité du cortex parahippocampique, qui permettrait de soutenir la mémoire de visage exprimant la peur sur la base d'un sentiment de familiarité, notamment après le contrôle des crises par la chirurgie. Ces résultats ouvrent des perspectives concernant les possibilités de prise en charge des déficits mnésiques ou d'éducation émotionnelle au cours du développement. En outre, ce travail indique que l'ELT constitue un modèle pertinent non seulement pour l'étude de la mémoire épisodique et le traitement émotionnel mais également pour explorer les interactions entre ces deux domaines au cours du développement.

Ces résultats ont été obtenus grâce à la mise en œuvre de paradigmes originaux, questionnant la mémoire de visages et de mots émotionnels, et utilisables dans la pratique neuropsychologique et de neuro-imagerie fonctionnelle chez l'enfant. L'application de

ces méthodes chez des enfants à risque de troubles anxieux pourrait contribuer à l'étude des troubles psychopathologiques au cours du développement, en interrogeant un éventuel dysfonctionnement de l'interaction entre l'amygdale et les structures de la mémoire (Britton, Lissek, Grillon, Norcross & Pine, 2011 ; Pine, 2007).

Bibliographie

- Achenbach, T. M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist 4-18 and 1991 profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Dept. of Psychiatry.
- Adams, C. B. T., Beardsworth, E. D., Oxbury, S. M., Oxbury, J. M., & Fenwick, P. B. C. (1990). Temporal lobectomy in 44 children: Outcome and neuropsychological follow-up. *Journal of Epilepsy*, 3(Suppl.), 157–168.
- Adolphs, R. (2008). Fear, faces, and the human amygdala. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 166-172.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1995). Fear and the human amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 15(9), 5879-5891.
- Adolphs, R., Tranel, D., Hamman, S., Young, A. W., Calder, A. J., Phelps, E. A., Anderson, A., et al. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37, 1111-1117.
- Aggleton, J. P. (2000). *The amygdala: a functional analysis*. Oxford University Press.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(10), 455-463.
- Aggleton, J. P., Dumont, J. R., & Warburton, E. C. (2011). Unraveling the contributions of the diencephalon to recognition memory: A review. *Learning & Memory*, 18(6), 384-400.
- Aggleton, J. P., Vann, S. D., Denby, C., Dix, S., Mayes, A. R., Roberts, N., & Yonelinas, A. P. (2005). Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology. *Neuropsychologia*, 43(12), 1810-1823.
- Aly, M., Knight, R. T., & Yonelinas, A. P. (2010). Faces are special but not too special: Spared face recognition in amnesia is based on familiarity. *Neuropsychologia*, 48(13), 3941-3948.
- Anderson, A. K., Spencer, D. D., Fulbright, R. K., & Phelps, E. A. (2000). Contribution of the anteromedial temporal lobes to the evaluation of facial emotion. *Neuropsychology*, 14(4), 526-536.
- Anderson, A. K., Yamaguchi, Y., Grabski, W., & Lacka, D. (2006). Emotional memories are not all created equal: Evidence for selective memory enhancement. *Learning & Memory*, 13(6), 711 -718.
- Ashburner, J., Neelin, P., Collins, D. L., Evans, A., & Friston, K. (1997). Incorporating prior knowledge into image registration. *NeuroImage*, 6(4), 344–352.

- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, 22(3), 229-244.
- Bachevalier, J., & Vargha-Khadem, F. (2005). The primate hippocampus: ontogeny, early insult and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 168-174.
- Bachevalier, J., Málková, L., & Mishkin, M. (2001). Effects of selective neonatal temporal lobe lesions on socioemotional behavior in infant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience*, 115(3), 545-559.
- Baird, A. A., Gruber, S. A., Fein, D. A., Maas, L. C., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Cohen, B. M., et al. (1999). Functional magnetic resonance imaging of facial affect recognition in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(2), 195-199.
- Bankó, E. M., Gál, V., & Vidnyánszky, Z. (2009). Flawless visual short-term memory for facial emotional expressions. *Journal of Vision*, 9(1), 12.1-13.
- Batty, M., Meaux, E., Wittemeyer, K., Rogé, B., & Taylor, M. J. (2011). Early processing of emotional faces in children with autism: An event-related potential study. *Journal of Experimental Child Psychology*, 109(4), 430-444.
- Beardsworth, E. D., & Zaidel, D. W. (1994). Memory for faces in epileptic children before and after brain surgery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(4), 589-596.
- Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S. B., Andermann, F., & Arnold, D. L. (2003). Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: A volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 2), 462-469.
- Bian, X., Yanagawa, Y., Chen, W. R., & Luo, M. (2008). Cortical-like functional organization of the pheromone-processing circuits in the medial amygdala. *Journal of Neurophysiology*, 99(1), 77-86.
- Bigel, M. G., & Smith, M. L. (2001). Single and dual pathologies of the temporal lobe: Effects on cognitive function in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2(1), 37-45.
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus supports recognition memory for familiar words but not unfamiliar faces. *Current Biology*, 18(24), 1932-1936.
- Bjorklund, D. F., Dukes, C., & Brown, R. D. (2009). The development of memory strategies. In N. Cowan & M. Courage (Eds.) *The development of memory in infancy and childhood* (2nd ed.) (pp. 145-175). New York, NY: Psychology Press.
- Blaney, P. H. (1986). Affect and memory: A review. *Psychological Bulletin*, 99(2), 229-246.

- Boll, S., Gamer, M., Kalisch, R., & Büchel, C. (2011). Processing of facial expressions and their significance for the observer in subregions of the human amygdala. *NeuroImage*, 56(1), 299-306.
- Boucsein, K., Weniger, G., Mursch, K., Steinhoff, B. J., & Irle, E. (2001). Amygdala lesion in temporal lobe epilepsy subjects impairs associative learning of emotional facial expressions. *Neuropsychologia*, 39(3), 231-236.
- Boyatzis, C. J., Chazan, E., & Ting, C. Z. (1993). Preschool children's decoding of facial emotions. *The Journal of Genetic Psychology*, 154(3), 375-382.
- Bradley, B. P., Mogg, K., & Williams, R. (1995). Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 33(7), 755-770.
- Bradley, M. M., Greenwald, M. K., Petry, M. C., & Lang, P. J. (1992). Remembering pictures: Pleasure and arousal in memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 18(2), 379-390.
- Brendt, D. C., & Kaiser, C. F. (1999). *MDI-C, Echelle de dépression composite pour enfants*. Paris: ECPA.
- Briellmann, R. S., Berkovic, S. F., Syngienotis, A., King, M. A., & Jackson, G. D. (2002). Seizure-associated hippocampal volume loss: A longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 51(5), 641-644.
- Brierley, B., Medford, N., Shaw, P., & David, A. S. (2004). Emotional memory and perception in temporal lobectomy patients with amygdala damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(4), 593-599.
- Britton, J. C., Lissek, S., Grillon, C., Norcross, M. A., & Pine, D. S. (2011). Development of anxiety: the role of threat appraisal and fear learning. *Depression and Anxiety*, 28(1), 5-17.
- Brosch, T., Pourtois, G., & Sander, D. (2010). The perception and categorisation of emotional stimuli: A review. *Cognition & Emotion*, 24(3), 377-400.
- Brotman, M. A., Rich, B. A., Guyer, A. E., Lunsford, J. R., Horsey, S. E., Reising, M. M., Thomas, L. A., et al. (2010). Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 167(1), 61-69.
- Brotman, M. A., Skup, M., Rich, B. A., Blair, K. S., Pine, D. S., Blair, J. R., & Leibenluft, E. (2008). Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across emotions. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(12), 1455-1461.
- Brown, R., & Kulik, J. (1977). Flashbulb memories. *Cognition*, 5(1), 73-99.

- Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*, 77, 305-327.
- Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2006). Memories for emotional autobiographical events following unilateral damage to medial temporal lobe. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 1), 115–127.
- Bulteau, C., Dorfmueller, G., Fohlen, M., Jalin, C., Oliver, M.-V., & Delalande, O. (2008). Epilepsy surgery during infancy and early childhood in France. *Neuro-Chirurgie*, 54(3), 342-346.
- Bulteau, C., Jambaque, I., Viguier, D., Kieffer, V., Dellatolas, G., & Dulac, O. (2000). Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42(5), 319–327.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology*, 13(4), 415-421.
- Cabeza, R., & St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(5), 219-227.
- Cahill, L. (1999). A neurobiological perspective on emotional influence on long-term memory. *Seminars in Clinical Neuropsychology*, 4, 266-273.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in neurosciences*, 21(7), 294-299.
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., Wu, J., et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 8016-8021.
- Cahill, L., Uncapher, M., Kilpatrick, L., Alkire, M. T., & Turner, J. (2004). Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: An fMRI investigation. *Learning & Memory*, 11(3), 261-266.
- Camras, L. A., & Allison, K. (1985). Children's understanding of emotional facial expressions and verbal labels. *Journal of Nonverbal Behavior*, 9(2), 84-94.
- Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), 10789-10794.
- Canli, T., Zhao, Z., Desmond, J., Glover, G., & Gabrieli, J. D. E. (1999). fMRI identifies a network of structures correlated with retention of positive and negative emotional memory. *Psychobiology*, 27, 441-452.
- Caron, A. J., Caron, R. F., & MacLean, D. J. (1988). Infant discrimination of naturalistic emotional expressions: The role of face and voice. *Child Development*, 59(3), 604.

- Carvajal, F., Rubio, S., Martín, P., Serrano, J. M., & García-Sola, R. (2009). Perception and recall of faces and facial expressions following temporal lobectomy. *Epilepsy & Behavior*, 14(1), 60-65.
- Casey, B. J., Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Developmental Review*, 28(1), 62-77.
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological psychology*, 54(1-3), 241-257.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 3), 564-583.
- Charles, S. T., Mather, M., & Carstensen, L. L. (2003). Aging and emotional memory: the forgettable nature of negative images for older adults. *Journal of Experimental Psychology. General*, 132(2), 310-324.
- Chelune, G. J. (1995). Hippocampal adequacy versus functional reserve: Predicting memory functions following temporal lobectomy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10(5), 413-432.
- Chelune, G. J., Naugle, R. I., Lüders, H., & Awad, I. A. (1991). Prediction of cognitive change as a function of preoperative ability status among temporal lobectomy patients seen at 6-month follow-up. *Neurology*, 41(3), 399-404.
- Chiu, C.-Y. P., Schmithorst, V. J., Brown, R. D., Holland, S. K., & Dunn, S. (2006). Making memories: A cross-sectional investigation of episodic memory encoding in childhood using fMRI. *Developmental Neuropsychology*, 29(2), 321-340.
- Christianson, S.-Å. (1992). *The handbook of emotion and memory research and theory*. Hillsdale (N.J.) Hove London: L. Erlbaum.
- Christianson, S.-Å., & Fällman, L. (1990). The role of age on reactivity and memory for emotional pictures. *Scandinavian Journal of Psychology*, 31(4), 291-301.
- Christianson, S.-Å., & Loftus, E. F. (1987). Memory for traumatic events. *Applied Cognitive Psychology*, 1(4), 225-239.
- Christianson, S.-Å., & Loftus, E. F. (1990). Some characteristics of people's traumatic memories. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 28, 195-198.
- Chugani, H. T., Müller, R. A., & Chugani, D. C. (1996). Functional brain reorganization in children. *Brain & Development*, 18(5), 347-356.
- Cipolotti, L., Bird, C., Good, T., Macmanus, D., Rudge, P., & Shallice, T. (2006). Recollection and familiarity in dense hippocampal amnesia: A case study. *Neuropsychologia*, 44(3), 489-506.

- Clusmann, H., Kral, T., Gleissner, U., Sassen, R., Urbach, H., Blümcke, I., Bogucki, J., et al. (2004). Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 54(4), 847-859; discussion 859-860.
- Cohen, M. J. (2001). *Echelle de Mémoire pour Enfants*. Paris: ECPA.
- Conway, M. A., & Bekerian, D. A. (1987). Organization in autobiographical memory. *Memory & Cognition*, 15(2), 119-132.
- Cormack, F., Vargha-Khadem, F., Wood, S. J., Cross, J. H., & Baldeweg, T. (2012). Memory in paediatric temporal lobe epilepsy: Effects of lesion type and side. *Epilepsy Research*, 98(2-3), 255–259.
- Corsi, P. M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(02), 891B.
- Crane, J., & Milner, B. (2002). Do I know you? Face perception and memory in patients with selective amygdalo-hippocampectomy. *Neuropsychologia*, 40(5), 530-538.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40(8), 1196–1208.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2005). Testing for suspected impairments and dissociations in single-case studies in neuropsychology: evaluation of alternatives using monte carlo simulations and revised tests for dissociations. *Neuropsychology*, 19(3), 318–331.
- Crawford, J. R., Garthwaite, P. H., Azzalini, A., Howell, D. C., & Laws, K. R. (2006). Testing for a deficit in single-case studies: effects of departures from normality. *Neuropsychologia*, 44(4), 666–677.
- Cycowicz, Y. M. (2000). Memory development and event-related brain potentials in children. *Biological Psychology*, 54(1-3), 145-174.
- Czernochowski, D., Mecklinger, A., Johansson, M., & Brinkmann, M. (2005). Age-related differences in familiarity and recollection: ERP evidence from a recognition memory study in children and young adults. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 5(4), 417-433.
- D'Argembeau, A., & Van der Linden, M. (2007). Facial expressions of emotion influence memory for facial identity in an automatic way. *Emotion*, 7(3), 507-515.
- Damasio, A., R. (1995). *L'erreur de Descartes*. Paris: Odile Jacob.
- Danielsson, S., Rydenhag, B., Uvebrant, P., Nordborg, C., & Olsson, I. (2002). Temporal Lobe Resections in Children with Epilepsy: Neuropsychiatric Status in Relation to Neuropathology and Seizure Outcome. *Epilepsy & Behavior*, 3(1), 76–81.

- Darwin C. (1872). *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. London: John Murray.
- Davachi, L., Mitchell, J. P., & Wagner, A. D. (2003). Multiple routes to memory: Distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(4), 2157-2162.
- Davidson, D., Luo, Z., & Burden, M. J. (2001). Children's recall of emotional behaviours, emotional labels, and nonemotional behaviours: Does emotion enhance memory? *Cognition & Emotion*, 15(1), 1-26.
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 11-21.
- Davidson, S., & Falconer, M. A. (1975). Outcome of surgery in 40 children with temporal-lobe epilepsy. *Lancet*, 1(7919), 1260-1263.
- De Agostini, M., & Dellatolas, G. (1988). Une épreuve simple pour évaluer la préférence manuelle chez l'enfant à partir de 3 ans. *Enfance*, 3-4, 139-147.
- De Vanssay-Maigne, A., Noulhiane, M., Devauchelle, A. D., Rodrigo, S., Baudoin-Chial, S., Meder, J. F., Oppenheim, C., et al. (2011). Modulation of encoding and retrieval by recollection and familiarity: Mapping the medial temporal lobe networks. *NeuroImage*, 58(4), 1131-1138.
- Dewhurst, S. A., & Parry, L. A. (2000). Emotionality, distinctiveness and recollective experience. *European Journal of Cognitive Psychology*, 12(4), 541-551.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: A three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(9), 379-386.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2010). Medial temporal lobe activity during source retrieval reflects information type, not memory strength. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(8), 1808-1818.
- Dolan, R. J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science*, 298(5596), 1191-1194.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, 42(5), 855-863.
- Drevets, W. C. (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 126, 413-431.
- Drevets, W. C., Bogers, W., & Raichle, M. E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose

- metabolism. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 12(6), 527–544.
- Dusoir, H., Kapur, N., Byrnes, D. P., McKinstry, S., & Hoare, R. D. (1990). The role of diencephalic pathology in human memory disorder. Evidence from a penetrating paranasal brain injury. *Brain: A Journal of Neurology*, 113 (Pt 6), 1695-1706.
- Duvernoy, H. M., & Bourgouin, P. (1999). *The human brain: Surface, three-dimensional sectional anatomy with MRI, and blood supply*. New York: Springer.
- Ebner, N. C., Riediger, M., & Lindenberger, U. (2010). FACES - A database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: Development and validation. *Behavior Research Methods*, 42(1), 351-362.
- Edwards, J. C., Wyllie, E., Ruggeri, P. M., Bingaman, W., Lüders, H., Kotagal, P., Dinner, D. S., et al. (2000). Seizure outcome after surgery for epilepsy due to malformation of cortical development. *Neurology*, 55(8), 1110-1114.
- Ekman, P. (1984). *Expression and nature of emotion*. Hillsdale, NJ: Erlbaum
- Ekman, P., & Friesen, W. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Tests.
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1978). *Facial action coding system: A technique for the measurement of facial movement*. Palo Alto: Consulting Psychologists Tests.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurology*, 3(11), 663-672.
- Elliott, R., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2000). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: Evidence from human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 10(3), 308-317.
- Ernst, M., Pine, D. S., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychological Medicine*, 36(3), 299-312.
- Ferré, P. (2003). Effects of level of processing on memory for affectively valenced words. *Cognition & Emotion*, 17(6), 859-880.
- Fleishman, E.A. & Ellisson, G.D. (1962). A factor analysis of of fine manipulative tests. *Journal of Applied Psychology*, 46, 96-105.
- Foa, E. B., Gilboa-Schechtman, E., Amir, N., & Freshman, M. (2000). Memory bias in generalized social phobia: Remembering negative emotional expressions. *Journal of Anxiety Disorders*, 14(5), 501-519.
- Friedman, D., de Chastelaine, M., Nessler, D., & Malcolm, B. (2010). Changes in familiarity and recollection across the lifespan: An ERP perspective. *Brain Research*, 1310, 124-141.

- Frisk, V., & Milner, B. (1990). The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia*, 28(4), 349-359.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34(6), 418-432.
- Gardiner, J. M. (2002). *Episodic memory and autonoetic consciousness: A first-person approach*. New York: Oxford University Press.
- Gardiner, J. M., & Java, R. I. (1990). Recollective experience in word and nonword recognition. *Memory & Cognition*, 18(1), 23-30.
- Gardiner, J. M., & Radomski, E. (1999). Awareness of recognition memory for Polish and English folk songs in Polish and English folk. *Memory*, 7(4), 461-470.
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (2002). Recognition memory and decision processes: A meta-analysis of remember, know, and guess responses. *Memory*, 10(2), 83-98.
- Gawryluk, J., & McGlone, J. (2007). Does the concept of emotional intelligence contribute to our understanding of temporal lobe resections? *Epilepsy & Behavior*, 11(3), 421-426.
- Getz, G. E., Shear, P. K., & Strakowski, S. M. (2003). Facial affect recognition deficits in bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(4), 623-632.
- Ghetti, S., DeMaster, D. M., Yonelinas, A. P., & Bunge, S. A. (2010). Developmental differences in medial temporal lobe function during memory encoding. *The Journal of Neuroscience*, 30(28), 9548-9556.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C., et al. (1999). Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2, 861-863.
- Giedd, J. N., Vaituzis, A. C., Hamburger, S. D., Lange, N., Rajapakse, J. C., Kaysen, D., Vauss, Y. C., et al. (1996). Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: Ages 4-18 years. *The Journal of Comparative Neurology*, 366, 223-230.
- Gilboa-Schechtman, E., Erhard-Weiss, D., & Jeczemien, P. (2002). Interpersonal deficits meet cognitive biases: Memory for facial expressions in depressed and anxious men and women. *Psychiatry Research*, 113(3), 279-293.

- Gilliam, F., Bowling, S., Bilir, E., Thomas, J., Faught, E., Morawetz, R., Palmer, C., et al. (1997). Association of combined MRI, interictal EEG, and ictal EEG results with outcome and pathology after temporal lobectomy. *Epilepsia*, 38(12), 1315-1320.
- Gleissner, U., Sassen, R., Lendt, M., Clusmann, H., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2002). Pre- and postoperative verbal memory in pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 51(3), 287-296.
- Gleissner, U., Sassen, R., Schramm, J., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2005). Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 12), 2822-2829.
- Glogau, S., Ellgring, H., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2004). Face and facial expression memory in temporal lobe epilepsy patients: preliminary results. *Epilepsy & Behavior*, 5(1), 106-112.
- Gogtay, N., Nugent, T. F., 3rd, Herman, D. H., Ordonez, A., Greenstein, D., Hayashi, K. M., Clasen, L., et al. (2006). Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus*, 16(8), 664-672.
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., Spencer, D., Desmond, J. E., Aron, A. P., & Gabrieli, J. D. (2001). Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 9), 1841-1854.
- Golouboff, N. (2007). *La reconnaissance des émotions faciales : développement chez l'enfant sain et épileptique* (Unpublished thesis). Université Paris Descartes (Paris).
- Golouboff, N., Fiori, N., Delalande, O., Fohlen, M., Dellatolas, G., & Jambaqué, I. (2008). Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: Impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia*, 46(5), 1415-1428.
- Guimarães, C. A., Bonilha, L., Franzon, R. C., Li, L. M., Cendes, F., & Guerreiro, M. M. (2007). Distribution of regional gray matter abnormalities in a pediatric population with temporal lobe epilepsy and correlation with neuropsychological performance. *Epilepsy & Behavior*, 11(4), 558-566.
- Gupta, R., & Srinivasan, N. (2009). Emotions help memory for faces: Role of whole and parts. *Cognition & Emotion*, 23(4), 807-816.
- Guyer, A. E., Monk, C. S., McClure-Tone, E. B., Nelson, E. E., Roberson-Nay, R., Adler, A. D., Fromm, S. J., et al. (2008). A developmental examination of amygdala response to facial expressions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(9), 1565-1582.

- Habel, U., Windischberger, C., Derntl, B., Robinson, S., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C., & Moser, E. (2007). Amygdala activation and facial expressions: Explicit emotion discrimination versus implicit emotion processing. *Neuropsychologia*, 45(10), 2369-2377.
- Hamann, S. B. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(9), 394-400.
- Hamann, S. B., & Mao, H. (2002). Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*, 13(1), 15-19.
- Hamann, S. B., Ely, D., Grafton, S. T., & Kilts, C. D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory relative to pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience*, 2, 289-293.
- Hamann, S. B., Ely, T. D., Hoffman, J. M., & Kilts, C. D. (2002). Ecstasy and agony: Activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychological Science*, 13(2), 135-141.
- Hamiwka, L., Jayakar, P., Resnick, T., Morrison, G., Ragheb, J., Dean, P., Dunoyer, C., et al. (2005). Surgery for epilepsy due to cortical malformations: Ten-year follow-up. *Epilepsia*, 46(4), 556-560.
- Hasboun, D., Chantôme, M., Zouaoui, A., Sahel, M., Deladoeuille, M., Sourour, N., Duyme, M., et al. (1996). MR determination of hippocampal volume: Comparison of three methods. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 17(6), 1091-1098.
- Harding, A., Halliday, G., Caine, D., & Kril, J. (2000). Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (Pt 1), 141-154.
- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1996). Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: A three-month follow-up study. *Epilepsia*, 37(2), 171-180.
- Helmstaedter, C., Schoof, K., Rossmann, T., Reuner, G., Karlmeier, A., & Kurlmann, G. (2010). Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 19(1), 55-64.
- Hepworth, S., & Smith, M. (2002). Learning and recall of story content and spatial location after unilateral temporal-lobe excision in children and adolescents. *Child Neuropsychology*, 8(1), 16-26.

- Herba, C., & Phillips, M. (2004). Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: Behavioral and neurological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 1185-1198.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Haltiner, A., & Wyler, A. R. (1995). Relationship of age at onset, chronologic age, and adequacy of preoperative performance to verbal memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, 36(2), 137-145.
- Hertz-Pannier, L., Chiron, C., Jambaqué, I., Renaux-Kieffer, V., Moortele, P. V. de, Delalande, O., Fohlen, M., et al. (2002). Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere. *Brain*, 125(2), 361–372.
- Heuer, F., & Reisberg, D. (1990). Vivid memories of emotional events: The accuracy of remembered minutiae. *Memory and Cognition*, 18, 496-506.
- Hlobil, U., Rathore, C., Alexander, A., Sarma, S., & Radhakrishnan, K. (2008). Impaired facial emotion recognition in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (MTLE-HS): Side and age at onset matters. *Epilepsy Research*, 80(2-3), 150-157.
- Hoa, D. (2007). *L'Irm Pas à Pas*. Montpellier: Sauramps medical.
- Holmes, A. P., Blair, R. C., Watson, J. D., & Ford, I. (1996). Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(1), 7-22.
- Howe, M. L. (2007). Children's emotional false memories. *Psychological Science*, 18(10), 856-860.
- Hung, Y., Smith, M. L., & Taylor, M. J. (2011). Development of ACC-amygdala activations in processing unattended fear. *NeuroImage*, 60(1), 545–552.
- Insausti, R., Cebada-Sánchez, S., & Marcos, P. (2010). *Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation*. New York: Springer.
- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P., Laakso, M. P., et al. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 19(4), 659-671.
- Izard, C. E. (1977). *Human emotions*. New York: Plenum.
- Jäger, T., Szabo, K., Griebel, M., Bänzner, H., Möller, J., & Hennerici, M. G. (2009). Selective disruption of hippocampus-mediated recognition memory processes after episodes of transient global amnesia. *Neuropsychologia*, 47(1), 70–76.
- Jambaqué, I., Bulteau, C., Kieffer, V., & Dellatolas, G. (1997). Neuropsychologie de l'enfant épileptique. *Revue Neuropsychologique*, 7, 207-226.

- Jambaqué, I., & Dellatolas, G. (2000). Epreuves de fluence verbale et de dénomination chez l'enfant d'âge scolaire. *A.N.A.E (Approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant)*, 56, 13–16.
- Jambaqué, I., Dellatolas, G., Dulac, O., Ponsot, G., & Signoret, J.-L. (1993). Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. *Neuropsychologia*, 31(12), 1321-1337.
- Jambaqué, I., Dellatolas, G., Fohlen, M., Bulteau, C., Watier, L., Dorfmueller, G., Chiron, C., et al. (2007). Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. *Neuropsychologia*, 45(12), 2850-2862.
- Jambaqué, I., de Saint Martin, A., Bulteau, C., & Metz-Lutz, M.-N. (2001). Fonctions cognitives dans les épilepsies de l'enfant. *Médecine Thérapeutique / Pédiatrie*, 4, 23-28.
- Jambaqué, I. & Leloup, G (2000). Application clinique de l'épreuve de dénomination (DEN 48) chez deux enfants épileptiques. *A.N.A.E (Approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant)*, 56, 17-20.
- Jambaqué, I., Pinabiaux, C., Dubouch, C., Fohlen, M., Bulteau, C., & Delalande, O. (2009). Verbal emotional memory in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: A first study. *Epilepsy & Behavior*, 16(1), 69-75.
- James, W. (1918). *The principles of psychology*. New York: H. Holt and company.
- Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1989). Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 27(8), 1043-1056.
- Jarrar, R. G., Buchhalter, J. R., Meyer, F. B., Sharbrough, F. W., & Laws, E. (2002). Long-term follow-up of temporal lobectomy in children. *Neurology*, 59(10), 1635-1637.
- Johansen, J. P., Cain, C. K., Ostroff, L. E., & LeDoux, J. E. (2011). Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell*, 147(3), 509–524.
- Johansen, J. P., Hamanaka, H., Monfils, M. H., Behnia, R., Deisseroth, K., Blair, H. T., & LeDoux, J. E. (2010). Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(28), 12692-12697.
- Johansson, M., Mecklinger, A., & Treese, A.-C. (2004). Recognition memory for emotional and neutral faces: An event-related potential study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(10), 1840-1853.
- Kalin, N. H., Shelton, S. E., & Davidson, R. J. (2004). The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. *The Journal of Neuroscience*, 24(24), 5506-5515.

- Kälviäinen, R., Salmenperä, T., Partanen, K., Vainio, P., Riekkinen, P., & Pitkänen, A. (1998). Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 50(5), 1377-1382.
- Kanemura, H., Aihara, M., Aoki, S., Araki, T., & Nakazawa, S. (2003). Development of the prefrontal lobe in infants and children: A three-dimensional magnetic resonance volumetric study. *Brain & Development*, 25(3), 195-199.
- Kapur, S., Craik, F. I., Tulving, E., Wilson, A. A., Houle, S., & Brown, G. M. (1994). Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: Levels of processing effect. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(6), 2008-2011.
- Kelley, W. M., Miezin, F. M., McDermott, K. B., Buckner, R. L., Raichle, M. E., Cohen, N. J., Ollinger, J. M., et al. (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*, 20(5), 927-936.
- Keltner, D., Ekman, P., Gonzaga, G., & Beer, J. (2003). Facial expression of emotion. In R. J. David, K. R. Scherer, & H. H. Goldsmith (Eds), *The Handbook of affective sciences* (pp. 425-425). New York: Oxford University Press.
- Kensinger, A. E., & Corkin, S. (2004). Two routes to emotional memory: Distinct neural processes for valence and arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 3310-3315.
- Kensinger, E. A., & Corkin, S. (2003). Memory enhancement for emotional words: Are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Memory & cognition*, 31(8), 1169-1180.
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2006). Processing emotional pictures and words: Effects of valence and arousal. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 6(2), 110-126.
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the specific visual details of presented objects: Neuroimaging evidence for effects of emotion. *Neuropsychologia*, 45(13), 2951-2962.
- Kensinger, E. A., Addis, D. R., & Atapattu, R. K. (2011). Amygdala activity at encoding corresponds with memory vividness and with memory for select episodic details. *Neuropsychologia*, 49(4), 663-673.
- Killgore, W. D., Oki, M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2001). Sex-specific developmental changes in amygdala responses to affective faces. *Neuroreport*, 12(2), 427-433.

- Kilpatrick, L., & Cahill, L. (2003). Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *NeuroImage*, 20(4), 2091-2099.
- Kim, H., & Cabeza, R. (2009). Common and specific brain regions in high- versus low-confidence recognition memory. *Brain Research*, 1282, 103–113.
- Kim, H., Somerville, L. H., Johnstone, T., Alexander, A. L., & Whalen, P. J. (2003). Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *Neuroreport*, 14(18), 2317-2322.
- Knowlton, B. J., & Squire, L. R. (1995). Remembering and knowing: Two different expressions of declarative memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 21(3), 699-710.
- Kuehn, S. M., Keene, D. L., Richards, P. M. P., & Ventureyra, E. C. G. (2002). Are there changes in intelligence and memory functioning following surgery for the treatment of refractory epilepsy in childhood? *Child's Nervous System*, 18(6-7), 306-310.
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 54-64.
- LaBar, K. S., & Phelps, E. A. (1998). Arousal-Mediated Memory Consolidation: Role of the Medial Temporal Lobe in Humans. *Psychological Science*, 9(6), 490 -493.
- Lah, S. (2004). Neuropsychological outcome following focal cortical removal for intractable epilepsy in children. *Epilepsy & Behavior*, 5(6), 804-817.
- Lane, N. D., Raiman, E. M., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., & Davidson, R. J. (1998). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *American Journal of Psychiatry*, 154(926-933).
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthberg, B. N. (1997). *International Affective Picture System*. Gainesville, FL: National Institute of Mental Health Center for the Study of Emotion and Attention.
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, 10(4), 420-430.
- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biological Psychiatry*, 44(12), 1229–1238.
- LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Current Biology*, 17(20), R868-874.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155–184.
- Lee, A. C. H., Bussey, T. J., Murray, E. A., Saksida, L. M., Epstein, R. A., Kapur, N., et al. (2005). Perceptual deficits in amnesia: Challenging the medial temporal lobe 'mnemonic' view. *Neuropsychologia*, 43(1), 1–11.

- Lee, T. M. C., Yip, J. T. H., & Jones-Gotman, M. (2002). Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: A meta-analytic review. *Epilepsia*, 43(3), 283-291.
- Lehman, M. N., Winans, S. S., & Powers, J. B. (1980). Medial nucleus of the amygdala mediates chemosensory control of male hamster sexual behavior. *Science*, 210(4469), 557-560.
- Leigland, L. A., Schulz, L. E., & Janowsky, J. S. (2004). Age related changes in emotional memory. *Neurobiology of Aging*, 25(8), 1117-1124.
- Lendt, M., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1999). Pre- and postoperative neuropsychological profiles in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 40(11), 1543-1550.
- Lespinet, V., Bresson, C., N'Kaoua, B., Rougier, A., & Claverie, B. (2002). Effect of age of onset of temporal lobe epilepsy on the severity and the nature of preoperative memory deficits. *Neuropsychologia*, 40(9), 1591-1600.
- Leveroni, C. L., Seidenberg, M., Mayer, A. R., Mead, L. A., Binder, J. R., & Rao, S. M. (2000). Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *The Journal of Neuroscience*, 20(2), 878-886.
- Liégeois, F., Connelly, A., Cross, J. H., Boyd, S. G., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F., & Baldeweg, T. (2004). Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: An fMRI study. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 6), 1229-1236.
- Lindsay, J., Ounsted, C., & Richards, P. (1984). Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. V: Indications and contra-indications for neurosurgery. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 26(1), 25-32.
- Livingston, R. B. (1967). Reinforcement. In: Quarten G., Melnechuk T., Schmitt F. (Eds). *The neurosciences: A study program*. (pp. 514-576). New York: Rockefeller Press.
- Liwag, M. D., & Stein, N. L. (1995). Children's Memory for Emotional Events: The Importance of Emotion-Related Retrieval Cues. *Journal of experimental child psychology*, 60(1), 2-31.
- Lobaugh, N., Gibson, E., & Taylor, M. J. (2006). Children recruit distinct neural system for implicit emotional processing. *NeuroReport*, 17, 215-219.
- Loiseau, P., Signoret, J. L., Strube, E., Broustet, D., & Dartigues, J. F. (1982). New approaches to the study of memory impairment in epileptics. *Revue Neurologique*, 138(5), 387-400.
- Loring, D. W., & Meador, K. J. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*, 62(6), 872 -877.

- Loring, D. W., Meador, K. J., Lee, G. P., King, D. W., Nichols, M. E., Park, Y. D., Murro, A. M., et al. (1995). Wada memory asymmetries predict verbal memory decline after anterior temporal lobectomy. *Neurology*, 45(7), 1329-1333.
- Ludemann, P. M., & Nelson, C. A. (1988). Categorical representation of facial expressions by 7-month-old infants. *Developmental Psychology*, 24(4), 492-501.
- Mabbott, D. J., & Smith, M. L. (2003). Memory in children with temporal or extra-temporal excisions. *Neuropsychologia*, 41(8), 995-1007.
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Human Brain Mapping*, 18(1), 30-41.
- Málková, L., Mishkin, M., & Bachevalier, J. (1995). Long-term effects of selective neonatal temporal lobe lesions on learning and memory in monkeys. *Behavioral Neuroscience*, 109(2), 212-226.
- Málková, L., Mishkin, M., Suomi, S. J., & Bachevalier, J. (2010). Long-term effects of neonatal medial temporal ablations on socioemotional behavior in monkeys (Macaca mulatta). *Behavioral Neuroscience*, 124(6), 742-760.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., Reed, J. M., Kitchener, E. G., & Squire, L. R. (2003). Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron*, 37(1), 171-180.
- Mäntylä, T. (1993). Knowing but not remembering: Adult age differences in recollective experience. *Memory & Cognition*, 21(3), 379-388.
- Maril, A., Reggev, N., Zuckerman, M., Sadeh, T., Ben Sira, L., & Livneh, N. (2011). Event congruency and episodic encoding: a developmental fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(11), 3036-3045.
- Maril, A., Davis, P. E., Koo, J. J., Reggev, N., Zuckerman, M., Ehrenfeld, L., Mulkern, R. V., et al. (2010). Developmental fMRI study of episodic verbal memory encoding in children. *Neurology*, 75(23), 2110-2116.
- Mathews, J. R., & Barch, D. M. (2004). Episodic memory for emotional and nonemotional words in schizophrenia. *Cognition & Emotion*, 18(6), 721-740.
- Mayes, A. R., Holdstock, J. S., Isaac, C. L., Hunkin, N. M., & Roberts, N. (2002). Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus*, 12(3), 325-340.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory: A century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 1-28.

- McGaugh, J. L., & Cahill, L. (2003). Emotion and memory: Central and peripheral contributions. In R. J. David, K. R. Scherer, & H. H. Goldsmith (Eds.), *Handbook of affective sciences* (pp. 93-116). New York: Oxford University Press.
- McGaugh, J. L., Castellano, C., & Brioni, J. (1990). Picrotoxin Enhances Latent Extinction of Conditioned Fear. *Behavioral neuroscience*, 104(2), 264-267.
- McLellan, A., Davies, S., Heyman, I., Harding, B., Harkness, W., Taylor, D., Neville, B. G. R., et al. (2005). Psychopathology in children with epilepsy before and after temporal lobe resection. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(10), 666-672.
- McNally, R. J. (1997). Memory and anxiety disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 352(1362), 1755-1759.
- Meletti, S., Benuzzi, F., Rubboli, G., Cantalupo, G., Stanzani Maserati, M., Nichelli, P., & Tassinari, C. A. (2003). Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 60, 426-431.
- Meltzoff, A. N. (1988). Infant imitation and memory: Nine-month-olds in immediate and deferred tests. *Child Development*, 59(1), 217-225.
- Menon, V., Boyett-Anderson, J. M., & Reiss, A. L. (2005). Maturation of medial temporal lobe response and connectivity during memory encoding. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 25(1), 379-385.
- Mériaux, S., Roche, A., Dehaene-Lambertz, G., Thirion, B., & Poline, J.-B. (2006). Combined permutation test and mixed-effect model for group average analysis in fMRI. *Human Brain Mapping*, 27(5), 402-410.
- Meyer, F. B., Marsh, W. R., Laws, E. R., Jr, & Sharbrough, F. W. (1986). Temporal lobectomy in children with epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 64(3), 371-376.
- Micallef, S., Spooner, C. G., Harvey, A. S., Wrennall, J. A., & Wilson, S. J. (2010). Psychological outcome profiles in childhood-onset temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 51(10), 2066-2073.
- Mickley Steinmetz, K. R., & Kensinger, E. A. (2009). The effects of valence and arousal on the neural activity leading to subsequent memory. *Psychophysiology*, 46(6), 1190-1199.
- Mickley, K. R., & Kensinger, E. A. (2008). Emotional valence influences the neural correlates associated with remembering and knowing. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 8(2), 143-152.
- Milner, B. (1968). Disorders of memory after brain lesions in man. *Neuropsychologia*, 6, 175-179.

- Montaldi, D., & Mayes, A. R. (2010). The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus*, 20(11), 1291-1314.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383(6603), 812-815.
- Mula, M., & Monaco, F. (2009). Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: An update. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 11(1), 1-9.
- Mula, M., Pini, S., & Cassano, G. B. (2007). The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: A critical review of the evidence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(3), 263-272.
- Murty, V. P., Ritchey, M., Adcock, R. A., & LaBar, K. S. (2010). fMRI studies of successful emotional memory encoding: A quantitative meta-analysis. *Neuropsychologia*, 48(12), 3459-3469.
- Neisser, U., & Harsch, N. (1992). Phantom flashbulbs: False recollections of hearing the news of Challenger. In E. Winograd & U. Neisser (Eds), *Affect and accuracy in recall: Studies of « flashbulb » memories* (pp. 9-31). New York: Vol. Cambridge University Press,
- Nelson, C. A. (1987). The recognition of facial expressions in the first two years of life: mechanisms of development. *Child Development*, 58(4), 889-909.
- Nelson, E. E., Leibenluft, E., McClure, E. B., & Pine, D. S. (2005). The social re-orientation of adolescence: A neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychological Medicine*, 35(2), 163-174.
- Nelson, E. E., McClure, E. B., Monk, C. S., Zarahn, E., Leibenluft, E., Pine, D. S., & Ernst, M. (2003). Developmental differences in neuronal engagement during implicit encoding of emotional faces: An event-related fMRI study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(7), 1015-1024.
- Neshat-Doost, H. T. N., Moradi, A. R., Taghavi, M. R., Yule, W., & Dalgleish, T. (1999). The development of a corpus of emotional words produced by children and adolescents. *Personality and Individual Differences*, 27(3), 433-451.
- Neshat-Doost, H. T., Taghavi, M. R., Moradi, A. R., Yule, W., & Dalgleish, T. (1998). Memory for emotional trait adjectives in clinically depressed youth. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(4), 642-650.

- Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J. A., Cunnighal, A. M., Bleasel, A. F., et al. (2004). Memory function in childhood epilepsy syndromes. *Journal of Paediatric Child Health*, 40, 20-27.
- Noulhiane, M. Samson, S., Clémenceau, S., Dormont, D., Baulac, M., & Hasboun, D. (2006). A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *Journal of Neuroscience Methods*, 156, 293-304.
- Noulhiane, M., Piolino, P., Hasboun, D., Clémenceau, S., Baulac, M., & Samson, S. (2008). Autonoetic consciousness in autobiographical memories after medial temporal lobe resection. *Behavioral Neurology*, 19, 19-22.
- Ochsner, K. N. (2000). Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *Journal of Experimental Psychology: General*, 129(2), 242-261.
- Ofen, N., Kao, Y. C., Sokol-Hessner, P., Whitfield-Gabrieli, S., & Gabrieli, J. D. E. (2007). Development of the declarative memory system in the human brain. *Nature Neuroscience*, 10, 1198-1205.
- Öhman, A., Flykt, A., & Esteves, F. (2001). Emotion drives attention: detecting the snake in the grass. *Journal of Experimental Psychology. General*, 130(3), 466-478.
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: A review of findings on social and emotional processing. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 7), 1718-1731.
- Østby, Y., Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Walhovd, K. B. (2009). Heterogeneity in Subcortical Brain Development: A Structural Magnetic Resonance Imaging Study of Brain Maturation from 8 to 30 Years. *The Journal of Neuroscience*, 29(38), 11772 -11782.
- Pacia, S. V., & Ebersole, J. S. (1999). Intracranial EEG in temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16(5), 399–407.
- Paller, K. A., & Wagner, A. D. (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends in cognitive sciences*, 6(2), 93-102.
- Paolicchi, J. M., Jayakar, P., Dean, P., Yaylali, I., Morrison, G., Prats, A., Resnik, T., et al. (2000). Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology*, 54(3), 642.
- Paré, D., Collins, D. R., & Pelletier, J. G. (2002). Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends in cognitive sciences*, 6(7), 306-314.

- Passarotti, A. M., Sweeney, J. A., & Pavuluri, M. N. (2009). Neural correlates of incidental and directed facial emotion processing in adolescents and adults. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(4), 387-398.
- Pavuluri, M. N., O'Connor, M. M., Harral, E., & Sweeney, J. A. (2007). Affective neural circuitry during facial emotion processing in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 62(2), 158-167.
- Paz-Alonso, P. M., Ghatti S., Donohue, S. E., Goodman, G. S., & Bunge, S. A. (2008). Neurodevelopmental correlates of true and false recognition. *Cerebral Cortex*, 18, 2208–2216.
- Perner, J., & Ruffman, T. (1995). Episodic memory and autonoetic consciousness: Developmental evidence and a theory of childhood amnesia. *Journal of Experimental Child Psychology*, 59(3), 516-548.
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 198-202.
- Phelps, E. A., & Anderson, A. K. (1997). Emotional memory: what does the amygdala do? *Current Biology*, 7(5), R311–314.
- Phelps, E. A., LaBar, K. S., & Spencer, D. D. (1997). Memory for emotional words following unilateral temporal lobectomy. *Brain and Cognition*, 35, 85–109.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., Bullmore, E. T., et al. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389(6650), 495-498.
- Pine, D. S. (2007). Research review: A neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 48(7), 631–648.
- Pine, D. S., Lissek, S., Klein, R. G., Mannuzza, S., Moulton, J. L., 3rd, Guardino, M., & Woldehawariat, G. (2004). Face-memory and emotion: Associations with major depression in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 45(7), 1199–1208.
- Pitkänen, A. (2000). Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: Aggleton, J. P. (Ed.) *The amygdala: A functional analysis* (pp 31-115). New York: Oxford University Press.
- Pollak, S. D., & Kistler, D. J. (2002). Early experience is associated with the development of categorical representations for facial expressions of emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(13), 9072-9076.

- Post, R. M., Weiss, S. R., Li, H., Smith, M. A., Zhang, L. X., Xing, G., Osuch, E. A., et al. (1998). Neural plasticity and emotional memory. *Development and Psychopathology*, 10(4), 829–855.
- Powell, H. W. R., Koepp, M. J., Symms, M. R., Boulby, P. A., Salek-Haddadi, A., Thompson, P. J., Duncan, J. S., et al. (2005). Material-specific lateralization of memory encoding in the medial temporal lobe: Blocked versus event-related design. *NeuroImage*, 27(1), 231–239.
- Pruessner, J. C., Köhler, S., Crane, J., Pruessner, M., Lord, C., Byrne, A., Kabani, N., et al. (2002). Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: Considering the variability of the collateral sulcus. *Cerebral Cortex*, 12(12), 1342–1353.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(3), 193–202. doi:10.1038/nrn1052
- Rauch S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biological Psychiatry*, 60(4), 376–382.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Wright, C. I. (2003). Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 389–410.
- Reid, S. C., Salmon, K., & Lovibond, P. F. (2006). Cognitive biases in childhood anxiety, depression, and aggression: Are they pervasive or specific? *Cognitive Therapy and Research*, 30(5), 531–549.
- Rey, A. (1960). *Test de la figure complexe de Rey*. Paris: ECPA.
- Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What I think and feel: A revised measure of children's manifest anxiety. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6(2), 271–280.
- Richardson, M. P., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3), 278–285.
- Ridout, N., Astell, A.J., Reid, I.C., Glen, T., O'Carroll, R.E. (2003). Memory bias for emotional facial expressions in major depression. *Cognition and Emotion*, 17, 101–122.
- Ritchey, M., Dolcos, F., & Cabeza, R. (2008). Role of amygdala connectivity in the persistence of emotional memories over time: an event-related fMRI investigation. *Cerebral Cortex*, 18(11), 2494–2504.

- Roberson-Nay, R., McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Guyer, A. E., Fromm, S. J., Charney, D. S., et al. (2006). Increased amygdala activity during successful memory encoding in adolescent major depressive disorder: An fMRI study. *Biological Psychiatry*, 60(9), 966–973.
- Robinson, S., Park, T. S., Blackburn, L. B., Bourgeois, B. F., Arnold, S. T., & Dodson, W. E. (2000). Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: Efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients. *Journal of Neurosurgery*, 93(3), 402-409.
- Roche, A., Mériaux, S., Keller, M., & Thirion, B. (2007). Mixed-effect statistics for group analysis in fMRI: A nonparametric maximum likelihood approach. *NeuroImage*, 38(3), 501-510.
- Rodrigues, S. M., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2004). Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 44(1), 75–91.
- Rogawski, M. A., & Löscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nature Medicine*, 10(7), 685–692.
- Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (2011). Memory modulation. *Behavioral Neuroscience*, 125(6), 797-824.
- Rubin, D. C., & Friendly, M. (1986). Predicting which words get recalled: Measures of free recall, availability, goodness, emotionality, and pronunciability for 925 nouns. *Memory & cognition*, 14(1), 79-94.
- Rubin, D. C., & Kozin, M. (1984). Vivid memories. *Cognition*, 16(1), 81-95.
- Russell, J. A. (1980). A circumplex model of affect. *Journal of personality and social psychology*, 39(6), 1161-1178.
- Sabsevitz, D. S., Swanson, S. J., Morris, G. L., Mueller, W. M., & Seidenberg, M. (2001). Memory outcome after left anterior temporal lobectomy in patients with expected and reversed Wada memory asymmetry scores. *Epilepsia*, 42(11), 1408-1415.
- Sah, P., Faber, E. S. L., Lopez De Armentia, M., & Power, J. (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, 83(3), 803-834.
- Sander, D., Grandjean, D., & Scherer, K. R. (2005). A systems approach to appraisal mechanisms in emotion. *Neural Networks*, 18(4), 317-352.
- Sazgar, M., Carlen, P. L., & Wennberg, R. (2003). Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 5(2), 93–100.

- Schacter, D. L. (1996). Illusory memories: A cognitive neuroscience analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13527-13533.
- Schumann, C. M. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; The hippocampus is enlarged at all ages. *Journal of Neuroscience*, 24, 6392-6401.
- Schumann, C. M., Bauman, M. D., & Amaral, D. G. (2011). Abnormal structure or function of the amygdala is a common component of neurodevelopmental disorders. *Neuropsychologia*, 49(4), 745-759.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Seidel, W. T., & Mitchell, W. G. (1999). Cognitive and behavioral effects of carbamazepine in children: Data from benign rolandic epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 14(11), 716-723.
- Sergerie, K., Lepage, M., & Armony, J. L. (2005). A face to remember: Emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *NeuroImage*, 24(2), 580-585.
- Sergerie, K., Lepage, M., & Armony, J. L. (2006). A process-specific functional dissociation of the amygdala in emotional memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(8), 1359-1367.
- Sergerie, K., Lepage, M., & Armony, J. L. (2007). Influence of emotional expression on memory recognition bias: A functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1126-1133.
- Serrano, J. M., Iglesias, J., & Loeches, A. (1992). Visual discrimination and recognition of facial expressions of anger, fear, and surprise in 4- to 6-month-old infants. *Developmental Psychobiology*, 25(6), 411-425.
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*, 368(6472), 633-635.
- Sharot, P., Delgado, M. R., & Phelps, E. A. (2004). How emotion enhances the feeling of remembering. *Nature Neuroscience*, 7, 1376-1380.
- Shaw, P., Brierley, B., & David, A. S. (2005). A critical period for the impact of amygdala damage on the emotional enhancement of memory? *Neurology*, 65(2), 326-328.
- Sheslow, D., and Adams, W. (2003). *Wide Range Assessment of Memory and Learning Second Edition administration and technical manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.

- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N., & Quirk, G. J. (2011). Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 36(2), 529-538.
- Signoret, J.-L. (1991). *Batterie d'efficience mnésique - BEM 144*. Paris: Elsevier.
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(8), 637-648.
- Simons, J. S., Verfaellie, M., Galton, C. J., Miller, B. L., Hodges, J. R., & Graham, K. S. (2002). Recollection-based memory in frontotemporal dementia: implications for theories of long-term memory. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 11), 2523-2536.
- Smith, M. L., & Milner, B. (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, 19(6), 781-793.
- Snyder, K. A., & Harrison, D. W. (1997). The Affective Auditory Verbal Learning Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12(5), 477-482.
- Sommer, T., Gläscher, J., Moritz, S., & Büchel, C. (2008). Emotional enhancement effect of memory: Removing the influence of cognitive factors. *Learning & Memory*, 15(8), 569-573.
- Soria, C., Escolano, S., El Sabbagh, S., Chmura, S., Bulteau, C., Chiron, C., & Dellatolas, G. (2011). Behavioral problems, cognitive difficulties and quality of life in children with epilepsy: An analysis of parental concerns. *Child Neuropsychology*, 1-19.
- Spencer, S. S., & Spencer, D. D. (1996). Implications of seizure termination location in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 37(5), 455-458.
- Squire, L. R., Wixted, J. T., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: A new perspective. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(11), 872-883.
- Stein, J. L., Wiedholz, L. M., Bassett, D. S., Weinberger, D. R., Zink, C. F., Mattay, V. S., & Meyer-Lindenberg, A. (2007). A validated network of effective amygdala connectivity. *NeuroImage*, 36(3), 736-745.
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413-434.
- Suzuki, M., Hagino, H., Nohara, S., Zhou, S.-Y., Kawasaki, Y., Takahashi, T., Matsui, M., et al. (2005). Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cerebral Cortex*, 15(2), 187-193.

- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Cortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 350(4), 497-533.
- Suzuki, W. A. (2010). Untangling memory from perception in the medial temporal lobe. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(5), 195-200.
- Szabó, C. A., Wyllie, E., Stanford, L. D., Geckler, C., Kotagal, P., Comair, Y. G., & Thornton, A. E. (1998). Neuropsychological effect of temporal lobe resection in preadolescent children with epilepsy. *Epilepsia*, 39(8), 814-819.
- Tabert, M. H., Borod, J. C., Tang, C. Y., Lange, G., Wei, T. C., Johnson, R., Nusbaum, A. O., et al. (2001). Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 39(6), 556-573.
- Talmi, D., & McGarry, L. M. (2012). Accounting for immediate emotional memory enhancement. *Journal of Memory and Language*, 66(1), 93-108.
- Talmi, D., & Moscovitch, M. (2004). Can semantic relatedness explain the enhancement of memory for emotional words? *Memory & Cognition*, 32(5), 742-751.
- Taylor, M. J., Arsalidou, M., Bayless, S. J., Morris, D., Evans, J. W., & Barbeau, E. J. (2009). Neural correlates of personally familiar faces: Parents, partner and own faces. *Human Brain Mapping*, 30(7), 2008-2020.
- Taylor, S. F., Liberzon, I., Fig, L. M., Decker, L. R., Minoshima, S., & Koeppe, R. A. (1998). The effect of emotional content on visual recognition memory: A PET activation study. *NeuroImage*, 8(2), 188-197.
- Thom, M., Mathern, G. W., Cross, J. H., & Bertram, E. H. (2010). Mesial temporal lobe epilepsy: How do we improve surgical outcome? *Annals of Neurology*, 68(4), 424-434.
- Thomas, K. M., Drevets, W. C., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Birmaher, B., Eccard, C. H., Axelson, D., et al. (2001a). Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Archives of General Psychiatry*, 58(11), 1057-1063.
- Thomas, K. M., Drevets, W. C., Whalen, P. J., Eccard, C. H., Dahl, R. E., Ryan, N. D., & Casey, B. J. (2001b). Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biological Psychiatry*, 49, 309-316.
- Tomkins, S. S. (1962). *Affect, imagery, consciousness*. New York: Springer.
- Trinkler, I., King, J. A., Doeller, C. F., Rugg, M. D., & Burgess, N. (2009). Neural bases of autobiographical support for episodic recollection of faces. *Hippocampus*, 19(8), 718-730.

- Tsoory, M. M., Vouimba, R. M., Akirav, I., Kavushansky, A., Avital, A., & Richter-Levin, G. (2007). Amygdala modulation of memory-related processes in the hippocampus: Potential relevance to PTSD. *Progress in Brain Research*, 167, 35–51.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*, (pp. 381–403). New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of Episodic Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*, 26(1), 1–12.
- Tulving, E. (1995). Organisation of memory: quo vadis? In M. S. Gazzaniga (Ed), *The cognitive neurosciences* (pp. 839-847). Cambridge, Mass: MIT Press.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(6), 2016-2020.
- Turgeon, L., & Chartrand, E. (2003). Reliability and validity of the Revised Children's Manifest Anxiety Scale in a French-Canadian sample. *Psychological Assessment*, 15(3), 378-383.
- Turriziani, P., Serra, L., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2008). Recollection and familiarity in hippocampal amnesia. *Hippocampus*, 18(5), 469-480.
- Utsunomiya, H., Takano, K., Okazaki, M., & Mitsudome, A. (1999). Development of the temporal lobe in infants and children: Analysis by MR-based volumetry. *American Journal of Neuroradiology*, 20(4), 717 -723.
- Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2004). The mammillary bodies: Two memory systems in one? *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(1), 35-44.
- Vannest, J., Karunanayaka, P. R., Schmithorst, V. J., Szaflarski, J. P., & Holland, S. K. (2009). Language networks in children: evidence from functional MRI studies. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 192(5), 1190–1196.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376-380.
- Vasa, R. A., Pine, D. S., Thorn, J. M., Nelson, T. E., Spinelli, S., Nelson, E., Maheu, F. S., et al. (2011). Enhanced right amygdala activity in adolescents during encoding of positively valenced pictures. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(1), 88-99.

- Wagner, A. D., Poldrack, R. A., Eldridge, L. L., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1998). Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport*, 9(16), 3711-3717.
- Wais, P. E., Wixted, J. T., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2006). The hippocampus supports both the recollection and the familiarity components of recognition memory. *Neuron*, 49(3), 459-466.
- Walpole, P., Isaac, C.L., & Reynders, H. J. (2008). A comparison of emotional and cognitive intelligences in people with and without temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8), 1470-1474.
- Weis, S., Specht, K., Klaver, P., Tendolkar, I., Willmes, K., Ruhlmann, J., Elger, C. E., et al. (2004). Process dissociation between contextual retrieval and item recognition. *Neuroreport*, 15(18), 2729-2733.
- Whalen, P. J. (1998). Fear, vigilance and ambiguity: Initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Current Direction in Psychological Science*, 7, 177-188.
- Wilke, M., Holland, S. K., Altabe, M., & Gaser, C. (2008). Template-O-Matic: A toolbox for creating customized pediatric templates. *NeuroImage*, 41(3), 903-913.
- Williams, J., Griebel, M. L., Sharp, G. B., & Boop, F. A. (1998). Cognition and behavior after temporal lobectomy in pediatric patients with intractable epilepsy. *Pediatric Neurology*, 19(3), 189-194.
- Wilson, B. A., Ivani-Chalian, R., Besag, F. M., & Bryant, T. (1993). Adapting the Rivermead Behavioural Memory Test for use with children aged 5 to 10 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(4), 474-486.
- WISC IV : Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfant de 6 à 17 ans – 4^{ème} Edition (2005). ECPA: Paris.
- Witvliet, C. V. O. (1997). Traumatic intrusive imagery as an emotional memory phenomenon: A review of research and explanatory information processing theories. *Clinical Psychology Review*, 17, 509–536.
- Wixted, J. T., Mickes, L., & Squire, L. R. (2010). Measuring recollection and familiarity in the medial temporal lobe. *Hippocampus*, 20(11), 1195–1205.
- Wyllie, E., Comair, Y. G., Kotagal, P., Bulacio, J., Bingaman, W., & Ruggieri, P. (1998). Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Annals of Neurology*, 44(5), 740-748.
- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46(3), 441-517.

- Yuan, W., Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Schapiro, M., Byars, A. W., Strawsburg, R. H., & Holland, S. K. (2006). fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, 47(3), 593–600.
- Yurgelun-Todd, D. A., & Killgore, W. D. S. (2006). Fear-related activity in the prefrontal cortex increases with age during adolescence: A preliminary fMRI study. *Neuroscience Letters*, 406(3), 194-199.

Annexes

– Annexe 1 –

Données médicales des patients inclus dans les études 1, 3 et 4

Etat-Civil				Renseignements pathologie							
N°	Sexe	Age	Niveau	Epilepsie	Etiologie	CF ?	Age de début	Examens complémentaires	MAE	Chirurgie	Eng el
1	M	9 ans 5 mois	CM1	ELT gauche	SH + dysplasie	non	9 mois (6 mois: Syndrome de West)	<u>FO</u> : origine T moyenne postérieure gauche <u>SEEG</u> : décharges dans le lobe T et l'amygdale + implication de toute la partie T-basale gauche <u>IRM</u> : anomalie de la région T interne gauche	-	RTAM gauche à 7 ans 11 mois	I
2	M	8 ans 4 mois (IRMf à 9 ans 4 mois)	CE2	ELT droite	SH + DNET	non	4 ans	<u>EEG</u> : point de départ temporo-parieto-occipital droit <u>IRM</u> : lésion corticale et sous corticale T antérieure et interne droite y compris l'hippocampe entier	-	RTAM droite à 6 ans 2 mois	I
3	M	11 ans	6ème	ELT gauche	SH + dysplasie	oui	18 mois	<u>FO</u> : point de départ T interne gauche <u>IRM</u> : SH + dédifférenciation SB/SG au niveau du pôle T gauche	LEV + CLB	RTAM gauche à 11 ans 6 mois	I
4	M	17 ans 9 mois	Bac STI	ELT droite	Gliose hippocampique	non	5 ans	<u>FO</u> : départ du pôle et de l'hippocampe	OCBZ	RTAM droite à 14 ans 4 mois	II
5	F	11 ans 6 mois	CM2	ELT droite	SH	oui	21 mois	<u>FO</u> : départ T interne droit <u>PET</u> : hypométabolisme T antéro-interne	-	RTAM droite à 9 ans 10 mois	I

6	M	8 ans 9 mois (10 ans 8 mois pour l'IRMf)	CE2	ELT droite	Dysplasie de type Taylor	non	3 ans	<u>SEEG</u> : point de départ T antérieur + amygdale + hippocampe <u>IRM</u> : lésion T allongée	-	RTAM droite à 6 ans 7 mois	I
7	M	10 ans 10 mois	CM1	ELT droite	SH + dysplasie	non	7 mois (syndrome de Bean)	<u>FO</u> : point de départ T interne gauche	CBZ	RTAM gauche à 9 ans 8 mois	I
8	M	14 ans 11 mois	3ème	ELT gauche	Oligodendrome de bas grade (maladie de FANCONI)	non	1 mois (tonico-cloniques)	<u>EEG</u> : zones aigües en T gauche <u>IRM</u> : lésion T interne gauche	-	RTAM gauche à 13 ans 8 mois	I
9	M	9 ans 8 mois	CE2	ELT droite	Gangliogliome	non	3 ans	<u>EEG</u> : foyer d'ondes lentes et pointes en T droit	-	RTAM droite à 4 ans 1 mois	I
10	M	16 ans 1 mois	2nde	ELT gauche	Gangliome sur la partie post de l'hippocampe	non	1,5 an	<u>SEEG</u> : point de départ T interne depuis le noyau amygdalien jusqu'à la lésion en arrière <u>IRMf</u> : langage à gauche	OCBZ	RTAM gauche à 13 ans 4 mois	I
11	F	8 ans 11 mois	CM1	ELT gauche	Lésions ischémiques	non	2 ans	<u>SEEG</u> : point de départ temporo-basal gauche + jonction T externe et interne gauche	-	RTAM gauche à 6 ans 1 mois	I
12	M	16 ans 9 mois	2nde	ELT gauche	dysplasie corticale + SH	non	5 ans	<u>FO</u> : point de départ T interne gauche <u>IRM</u> : anomalie hippocampe antérieur + amygdale	-	RTAM gauche à 13 ans 4 mois	I

13	M	15 ans	4ème	ELT droite	SH (destruction segmentaire de CA1)	oui	5 ans	<u>FO</u> : point de départ T interne g <u>IRM</u> : atrophie hippocampique gauche	-	RTAM droite à 8 ans 9 mois	I
14	M	18 ans 6 mois	1ère année CAP	ELT droite	SH + dysplasie	non	22 mois	<u>EEG</u> : pointes lentes centrales et T droit <u>SEEG</u> : point de départ T interne antérieur et postérieur puis diffusion en orbitofrontal <u>PET</u> : hypométabolisme T droit <u>IRM</u> : ras	-	RTAM droite à 14 ans 9 mois	I
15	M	17 ans 7 mois	CAP 1ère année	ELT droite	tumeur	non	4 ans	<u>SEEG</u> : point de départ T antérieur et interne postérieur	-	RTAM droite à 13 ans 7 mois	I
16	M	16 ans 8 mois	Bac Pro	ELT gauche	ND	oui	13 mois	<u>EEG</u> : point de départ T gauche avec des pointes fronto-centrales droites en intercritique <u>IRM</u> : atrophie hippocampique + dédifférenciation SB/SG au niveau du pôle T gauche	-	RTAM gauche à 12 ans 5 mois	I
17	F	12 ans 5 mois	5ème	ELT droite	SH + dysplasie polaire	non	6, 5 ans	<u>FO</u> : point de départ T interne, antérieur et temporo-basal droit <u>IRM</u> : suspicion de dysplasie T antéro-interne droite (dédifférenciation SB/SG + hypersignal hippocampique)	LEV + LTG	RTAM droite à 10 ans 11 mois	NA

18	M	8 ans	CE2	ELT droite	SH + gangliome	non	2 mois	<u>FO</u> : point de départ T interne droit <u>IRM</u> : lésion T interne hypo-intense au niveau de l'uncus et de l'hippocampe + partie antérieure du GPH	-	RTAM droite à 5 ans 8 mois	I
19	F	15 ans 1 mois	2nde	ELT gauche	SH + dysplasie	oui	2 ans	<u>EEG</u> : point de départ T interne gauche <u>IRM</u> : anomalies du lobe T gauche et une atrophie + hypersignal hippocampique gauche	-	RTAM gauche à 8 ans 6 mois	I
20	M	8 ans 1 mois	CE2	ELT droite	SH + gangliome kystique + dysplasie polaire	non	17 mois	<u>FO</u> : foyer d'ondes lentes en T droit	-	RTAM droite à 5 ans 6 mois	I
21	F	18 ans 7 mois	BEP 1ère année	ELT gauche	SH	non	10 ans	ND	CBZ	RTAM gauche à 17 ans 1 mois	I
22	F	10 ans 11 mois	CM2	ELT gauche	oligodendrogliome + infiltration tumorale de l'hippocampe	non	2,5 ans	<u>EEG</u> : point de départ temporal antérieur typique	-	RTAM gauche à 5 ans 7 mois	I
23	M	18 ans 5 mois	1ère Bac pro	ELT droite	DNET + dysplasie	non	8 ans	<u>FO</u> : point de départ T interne droit	-	RTAM droite à 13 ans 8 mois	I
24	M	11 ans 11 mois	CM2	ELT gauche	Gliose hippocampique	oui	17 mois	<u>FO</u> : point de départ T droit	-	RTAM gauche à 4 ans 8 mois	I

25	F	12 ans 4 mois	6ème	ELT droite	DNET	non	2 ans 9 mois	ND	-	RTAM droite à 5 3 mois	I
26	M	11 ans	6ème	ELT droite	DNET	non	2 ans 6 mois	<u>SEEG</u> : point de départ dans la lésion de la 1ère circonvolution T (région T interne droite) <u>IRM</u> : 2 lésions T (1ère circonvolution + périventriculaire)	-	RTAM droite à 7 ans 7 mois	I
27	F	9 ans 3 mois	CM1	ELT droite	DNET + dysplasie	non	7 ans	<u>FO</u> : point de départ T interne droit + diffusion fronto-temporale droite	LEV	RTAM à 8 ans 6 mois	I
28	F	12 et 13 ans	4ème	ELT droite	SH + gangliome	non	8 ans	<u>FO</u> : point de départ T interne droit + diffusion T externe et controlatérale <u>IRM</u> : lésion T interne droite d'allure évolutive	CBZ + VPA	RTAM droite à 12 ans	I

Les lignes colorées correspondent aux patients avec RTAM ayant passé une IRMf. Les patients 26, 27 et 28 n'ont pas participé à l'étude 1.

ELT = épilepsie du lobe temporal

FO = foramen ovale

RTAM = résection temporale antérieure et mésiale

SH = sclérose hippocampique

T = temporal

MAE = Médicaments anti-épileptiques

CBZ = carbamazépine

CLB = clobazam

LEV = lévétiracétam

LTG = lamotrigine

OCBZ = oxcarbazépine

VPA = valproate

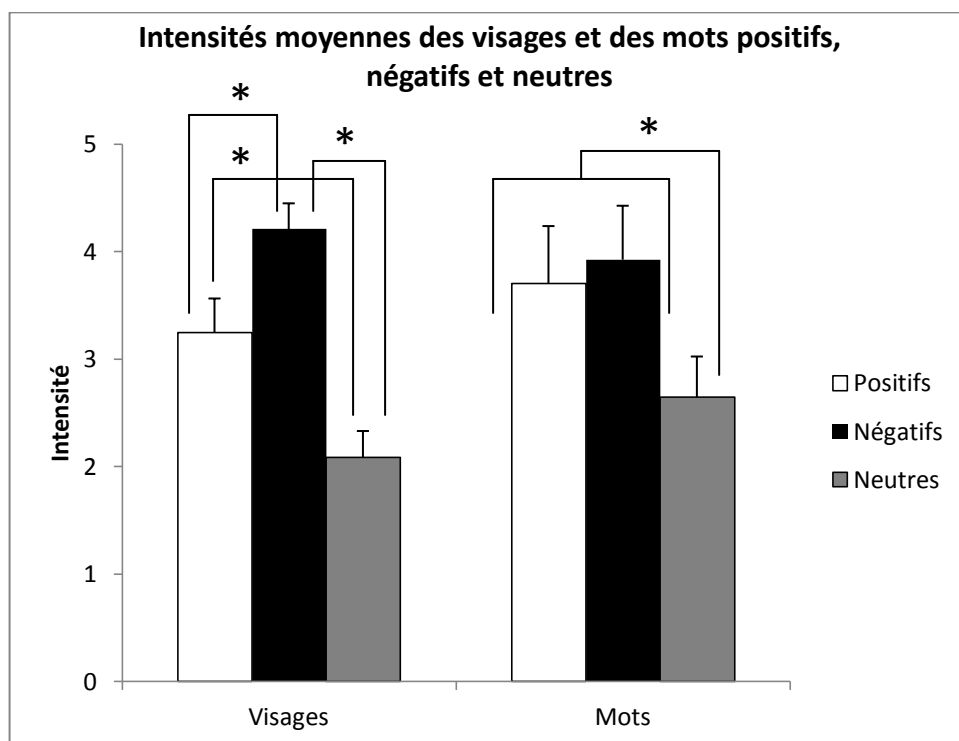
– Annexe II –

Consignes et résultats de l'étude préliminaire portant sur l'intensité émotionnelle des stimuli

Consignes

« Vous allez devoir noter l'intensité émotionnelle de visages et de mots. Pour donner votre réponse, vous donnerez une note à chaque visage et chaque mot sur une échelle de 1 à 5. La valeur 1 correspond à une intensité émotionnelle très faible ou nulle, la valeur 2 à une intensité émotionnelle faible, la valeur 3 à une intensité émotionnelle moyenne, la valeur 4 à une forte intensité émotionnelle, et la valeur 5 à une très forte intensité émotionnelle. Ne prenez pas en compte le type d'émotion (joie, tristesse...) véhiculé par le visage ou le mot, mais uniquement son intensité. »

Résultats



– Annexe III –

Consignes des tâches expérimentales

Consigne encodage visages

« Tu vas voir des visages d'enfants sur l'écran d'ordinateur. Regarde bien ces visages car ils vont disparaître puis tu verras un morceau de visage qui faisait peut-être partie du visage que tu viens de voir. Le but du jeu, c'est de dire si le morceau de visage fait partie du visage qui était juste avant. Pour répondre, tu vas te servir des touches du clavier. Pose ta main droite sur la touche verte et ta main gauche sur la touche rouge. Ta main droite te servira toujours à dire oui et ta main gauche à dire non. Par exemple, si tu penses que le morceau fait partie du visage que tu viens juste de voir, tu appuies sur la touche verte avec ta main droite. En revanche, si tu penses que le morceau ne fait pas partie du visage que tu viens juste de voir, tu appuies sur la touche rouge avec ta main gauche. Tu verras que certains visages sont un peu différents, ils sont flous. Pour ces visages là, il sera peut-être plus difficile pour toi de décider si le morceau en faisait partie ou non. Dans ce cas là, si c'est trop difficile, ne t'inquiète pas, tu peux donner ta réponse au hasard. N'oublies pas, les plus important, c'est de bien faire attention aux visages que tu dois regarder, pour t'en souvenir quand les morceaux apparaîtront. Tu as compris ? Commençons avec un exemple pour s'entraîner... »

Administrer les exemples.

Si l'enfant répond correctement, commencer la passation.

Si l'enfant échoue, reprendre l'explication jusqu'à parfaite compréhension.

Consigne encodage des mots

« Tu vas voir des mots sur l'écran d'ordinateur. Lis bien ces mots dans ta tête car ils vont disparaître puis tu verras trois lettres qui faisaient peut-être partie du mot que tu viens de lire. Le but du jeu, c'est de dire si les trois lettres appartiennent au mot qui était juste avant. Pour répondre, tu vas te servir des touches du clavier. Pose ta main droite sur la touche verte et ta main gauche sur la touche rouge. Ta main droite te servira toujours à dire oui et ta main gauche à dire non. Par exemple, si tu penses que les trois lettres font partie du mot que tu viens juste de lire, tu appuies sur la touche verte avec ta main droite. En revanche, si tu penses que les trois lettres ne font pas partie du mot que tu viens juste de lire, tu appuie sur la touche rouge avec ta main gauche. Tu verras que certains mots sont un peu différents, écrits avec les lettres d'un alphabet que tu ne connais pas. Pour ces mots là, il sera peut-être plus difficile pour toi de décider si les trois lettres en faisaient partie ou non. Dans ce cas là, si c'est trop difficile, ne t'inquiète pas, tu peux donner ta réponse au hasard. N'oublies pas, les plus important, c'est de bien faire attention aux mots que tu dois lire, pour t'en souvenir et quand les trois lettres apparaîtront. Tu as compris ? Commençons avec un exemple pour s'entraîner... »

Administrer les exemples.

Si l'enfant répond correctement, commencer la passation.

Si l'enfant échoue, reprendre l'explication jusqu'à parfaite compréhension.

Consigne reconnaissance des visages / des mots

« Maintenant, on va faire un jeu de mémoire. Sur l'écran d'ordinateur, tu vas voir des visages / des mots. Certains seront les mêmes que tout à l'heure, et d'autres seront nouveaux. Tu vas devoir me dire si tu penses avoir vu chaque visage / chaque mot tout à l'heure ou non. Pour répondre, tu utilises toujours les touches du clavier : ta main droite te sert toujours à dire oui et ta main gauche te sert toujours à dire non. Donc, si tu penses que tu as vu le visage / le mot tout à l'heure, tu appuie sur la touche P avec ta main droite. Si tu penses que le visage / le mot est nouveau et qu'il n'est pas apparu sur l'écran tout à l'heure, alors tu appuie sur la touche A avec ta main gauche. Tu as compris ? On commence... »

Consigne R/K/G visages / mots

« A présent, tu vas revoir les visages / mots que tu penses avoir reconnus. Pour chacun, tu vas devoir m'expliquer pourquoi tu as reconnu ce visage / ce mot. Tu as trois possibilités de réponses pour te justifier :

- *Si tu as reconnu le visage / le mot parce que tu es sûr(e) à 100% de l'avoir vu tout à l'heure (lors de la toute première activité que nous avons fait ensemble, où tu devais reconnaître les morceaux de visage / de mot), alors tu me dis « je sais ».*
- *Si tu as reconnu le mot / le visage parce que tu es sûr(e) à 100% de l'avoir vu tout à l'heure, mais qu'en plus tu te souviens de détails spécifiques, comme la partie de visage / mot qui suivait, la place du visage / du mot dans la présentation, ou encore les pensées que le visage / le mot t'a inspiré, tu me dis « je me souviens ».*
- *En revanche, si tu as reconnu le visage / le mot mais que tu n'est pas certain(e) à 100% de l'avoir vu tout à l'heure, et que tu te base plutôt sur une intuition, tu me dis « je devine ».*

Pour vérifier si tu as compris, explique-moi dans quel cas tu réponds :

- *« je me souviens »*
- *« je sais »*
- *« je devine »*

Si l'enfant parvient à réexpliquer avec ses propres mots chaque notion, continuer.
Sinon, reprendre l'explication jusqu'à complète compréhension.

Je te laisse un papier à côté de l'écran pour te rappeler les trois possibilités de réponses. Tu es prêt(e) ? On commence... »

L'expérimentateur note les réponses du sujet, et de temps en temps, demande une justification aux réponses « je me souviens », afin de s'assurer que le sujet applique correctement les consignes.

– Annexe IV –

Activations liées au langage Tâche de génération de mots

Paramètres d'acquisition

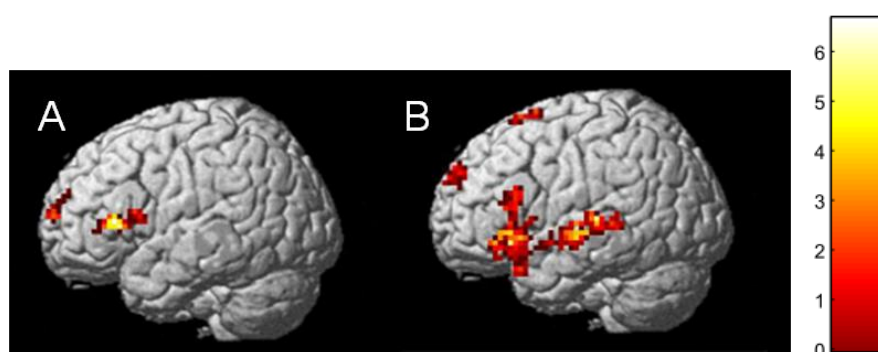
La séquence de langage a été adaptée d'une étude précédente (Hertz-Pannier et al., 2002) et était composée d'une tâche de génération de phrase alternée avec un repos. Pendant les blocs d'activation, l'enfant entendait un mot toutes les 5 secondes, à partir duquel il devait former une courte phrase (e.g. « école » → « je vais à l'école »). Pendant les blocs de repos, le participant entendait le mot repos toutes les 5 secondes ; l'instruction était d'essayer de ne penser à rien, tout de moins de ne pas faire de phrases. Au total, la séquence de langage durait 4 minutes 23 secondes pendant lesquelles 51 images fonctionnelles EPI pondérées en T2* ont été acquises (Temps de répétition = 5000 ms ; temps d'écho = 30 ms ; field of view = 192 mm ; matrice = 64*64 ; angle de bascule = 81° ; 40 coupes axiales, 3 mm isotropique). Les trois premiers volumes de chaque série d'images fonctionnelles ont été écartés avant les prétraitements afin de s'assurer de l'équilibration du signal BOLD. Les mêmes prétraitements que pour la tâche de mémoire émotionnelle ont été appliqués.

Analyses statistiques

Des analyses individuelles basées sur le modèle linéaire général ont été conduites dans l'espace MNI. Le modèle incluait des régresseurs d'intérêt générés en conjuguant les blocs d'activation et de repos avec le modèle canonique de HRF implémenté dans SPM5. Le contraste d'intérêt était constitué par la différence entre l'activité cérébrale lors des blocs d'activation et lors des blocs de repos. Des tests t pour échantillon unique ont été calculés pour chaque sujet. Compte-tenu de la variabilité inter-individuelle de la réponse hémodynamique, les seuils statistiques appliqués aux cartes d'activation des patients peuvent différer entre les sujets. Pour les sujets contrôles, des analyses de groupes ont été ensuite effectuées (one-sample t-test).

Cartes d'activations des groupes de sujets contrôles

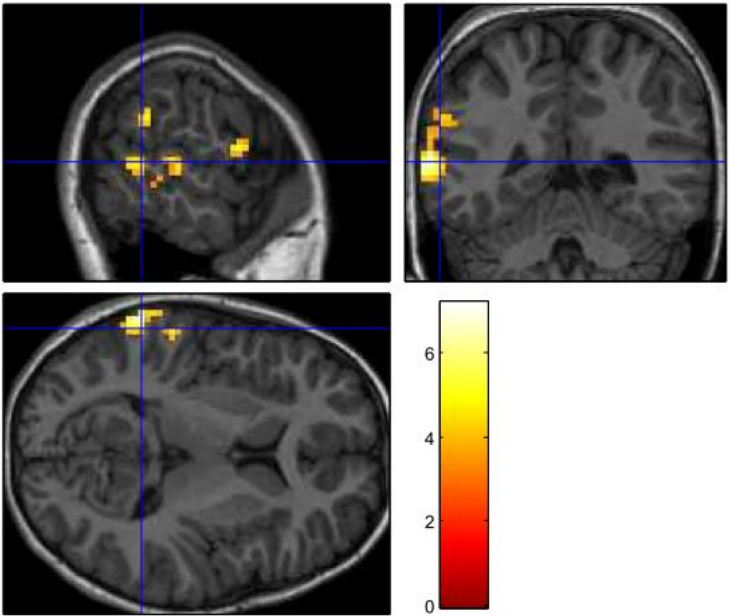
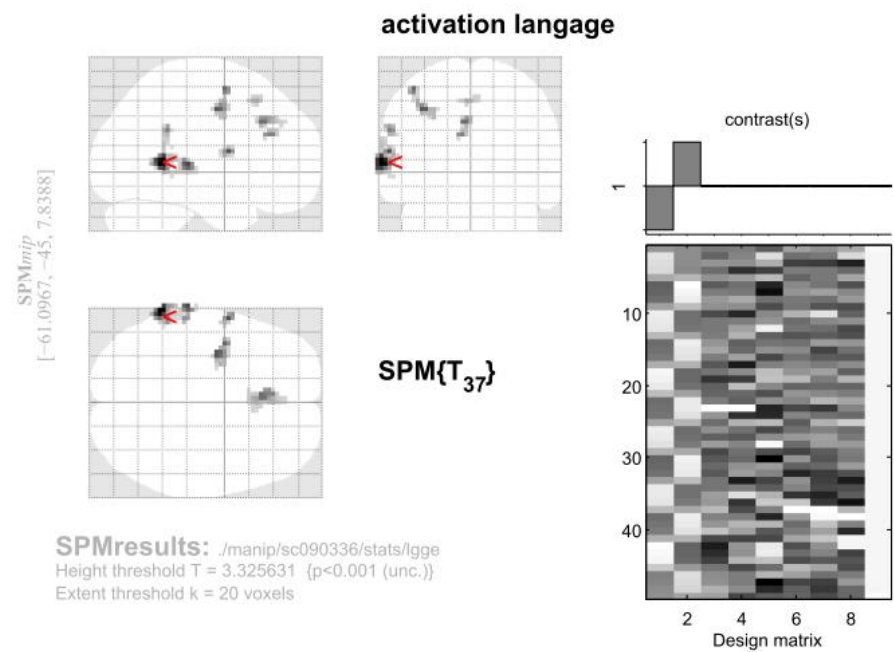
Latéralisation gauche du réseau de langage chez les 8-12 ans (A ; $p < .01$) et les 13-17 ans (B ; $p < .001$).



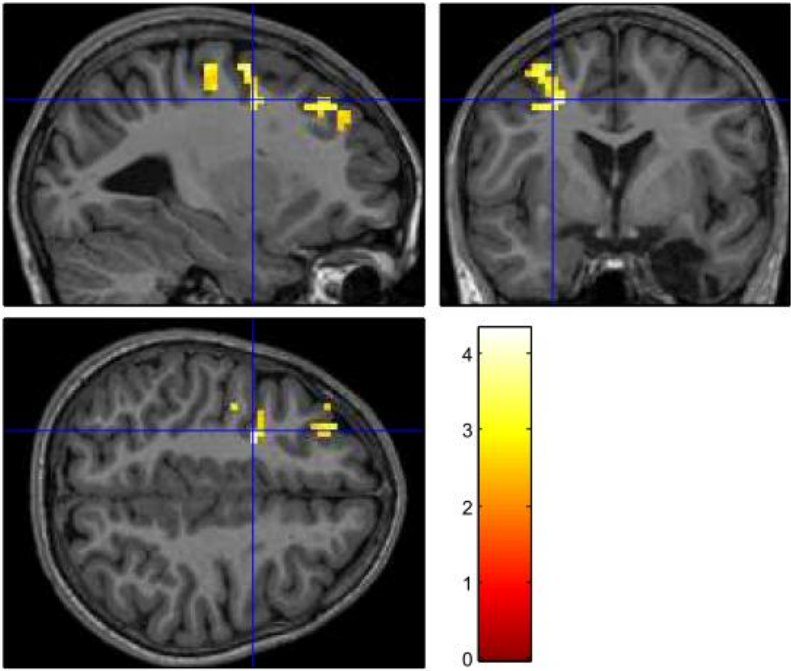
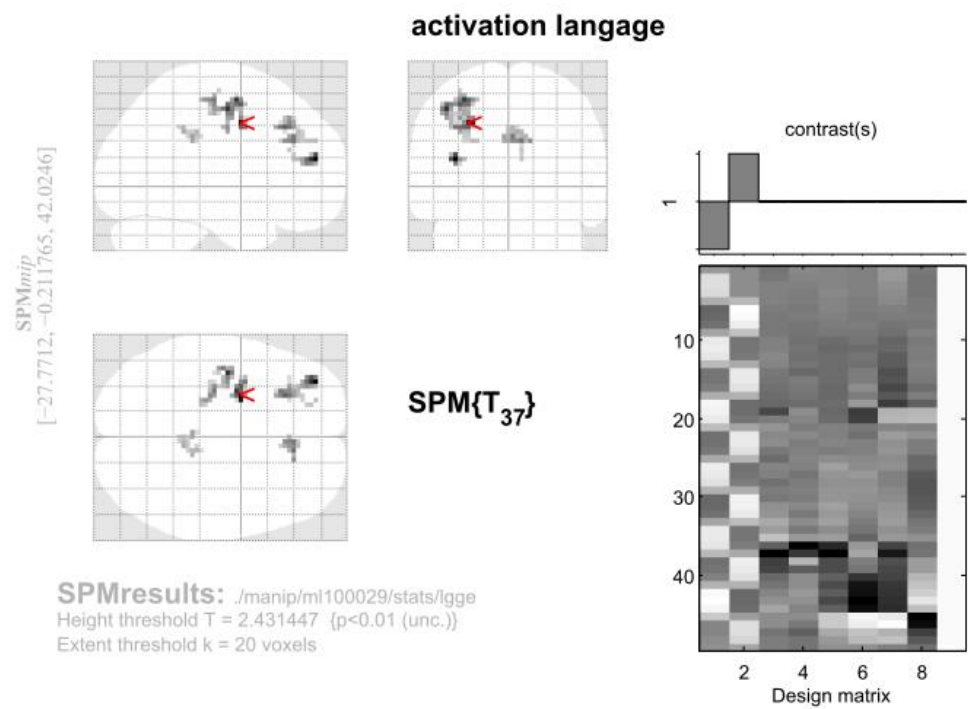
Cartes d'activations individuelles des patients

Les cartes d'activation individuelles de chaque patient, et la dominance hémisphérique pour le langage sous présentée ci-dessous avec leur seuil statistique correspondant.

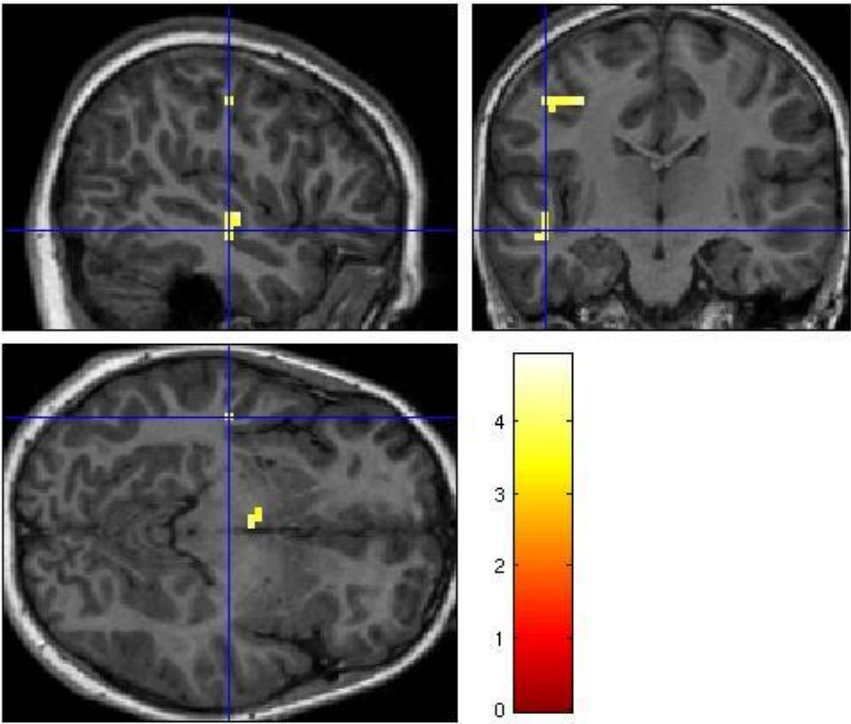
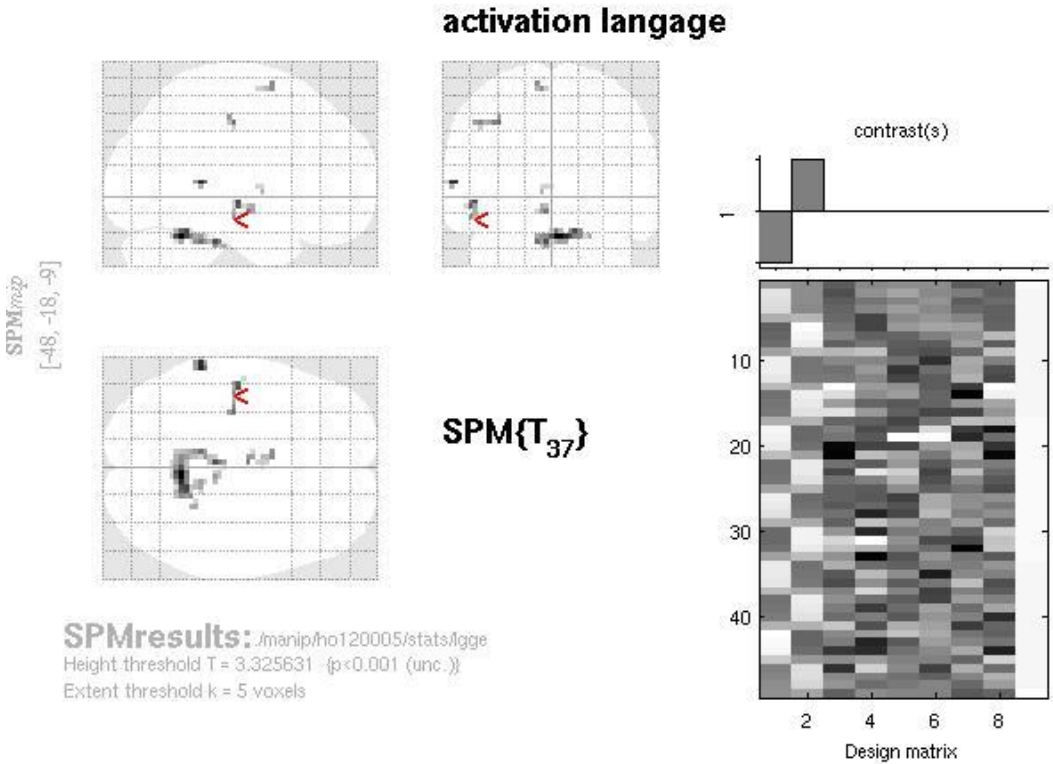
Patient 2 : dominance hémisphérique gauche ; $p < .001$ non corrigé, 20 voxels



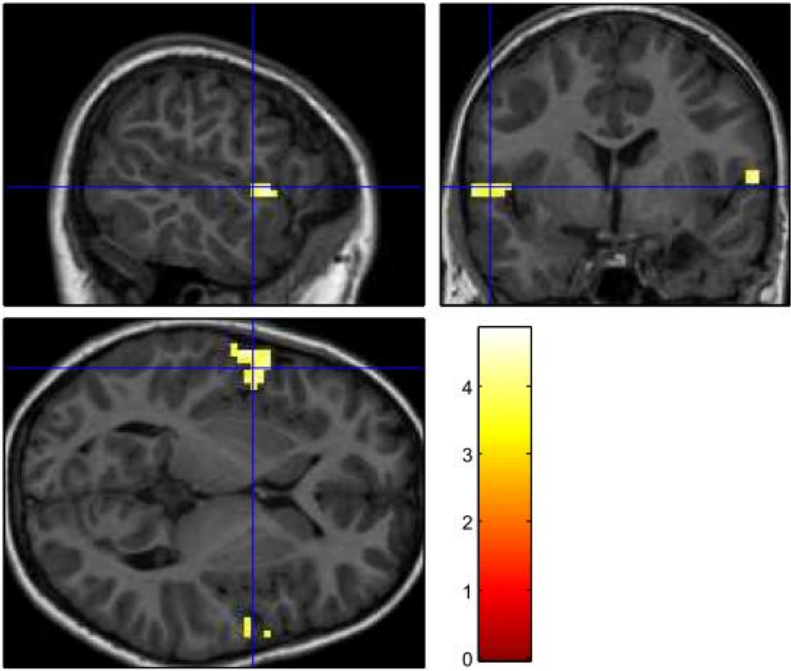
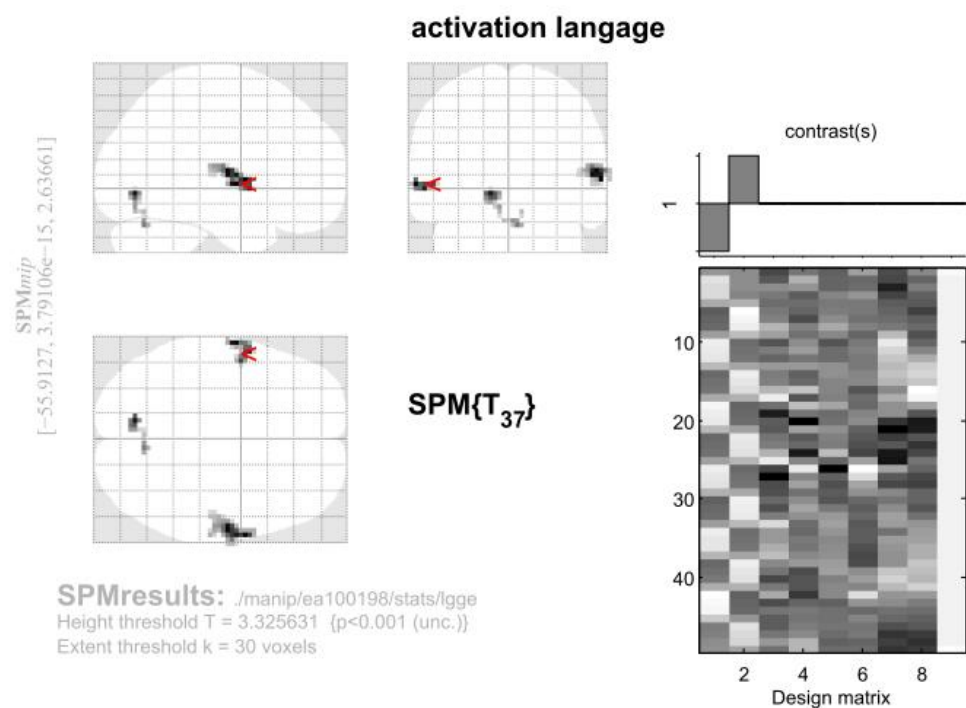
Patient 5 : dominance hémisphérique gauche ; $p < .01$, 20 voxels



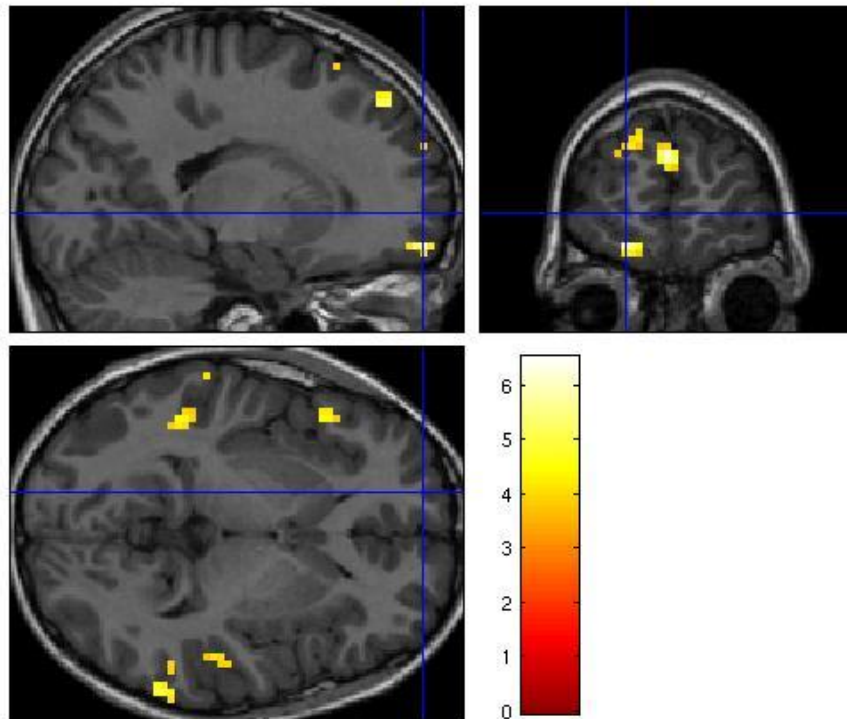
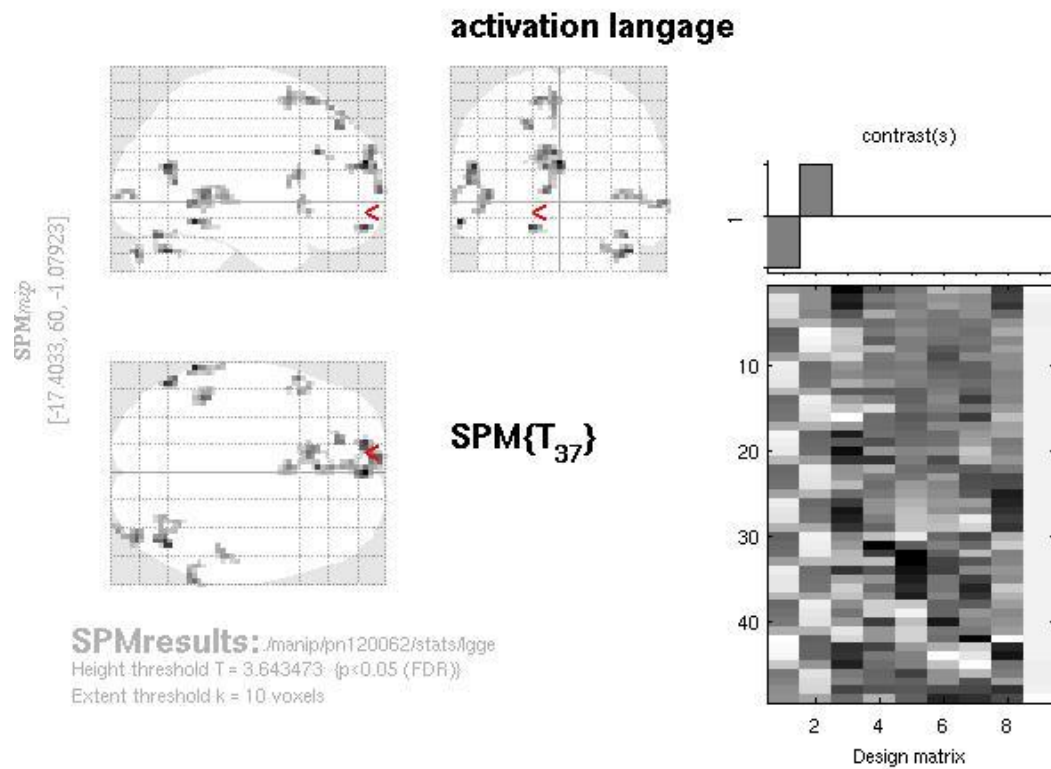
Patient 6 : dominance hémisphérique gauche ; $p < .001$, 5 voxels



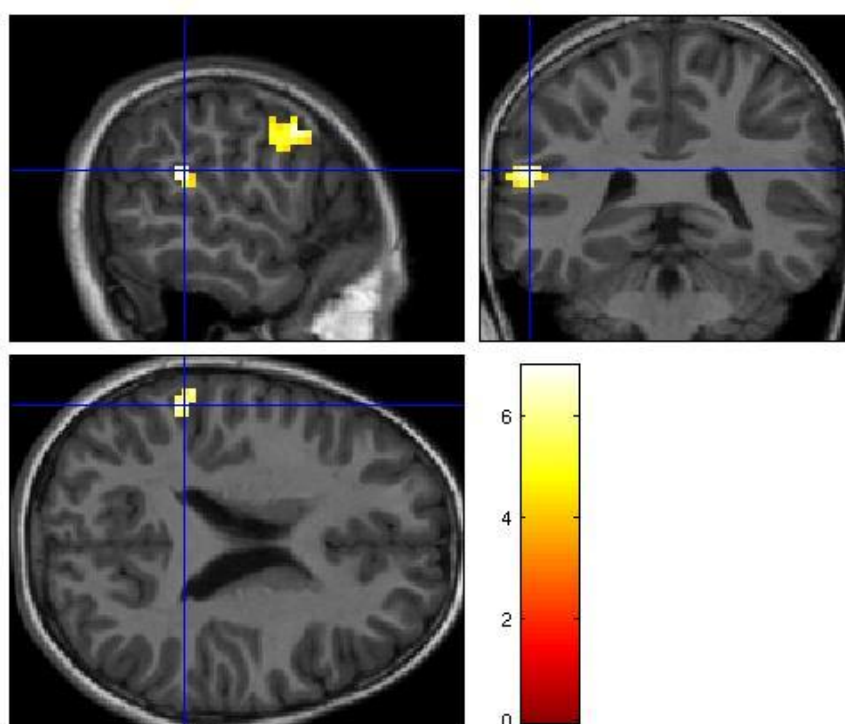
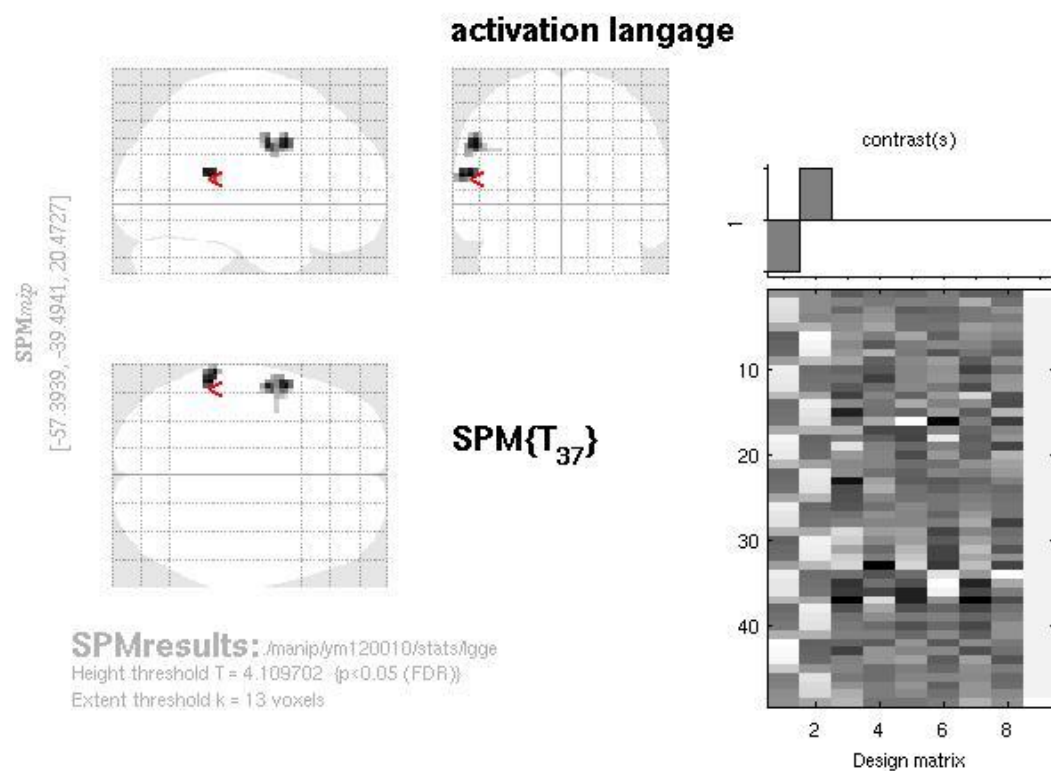
Patient 9 : réseau de langage bilatéral ; $p < .001$ non corrigé, 30 voxels



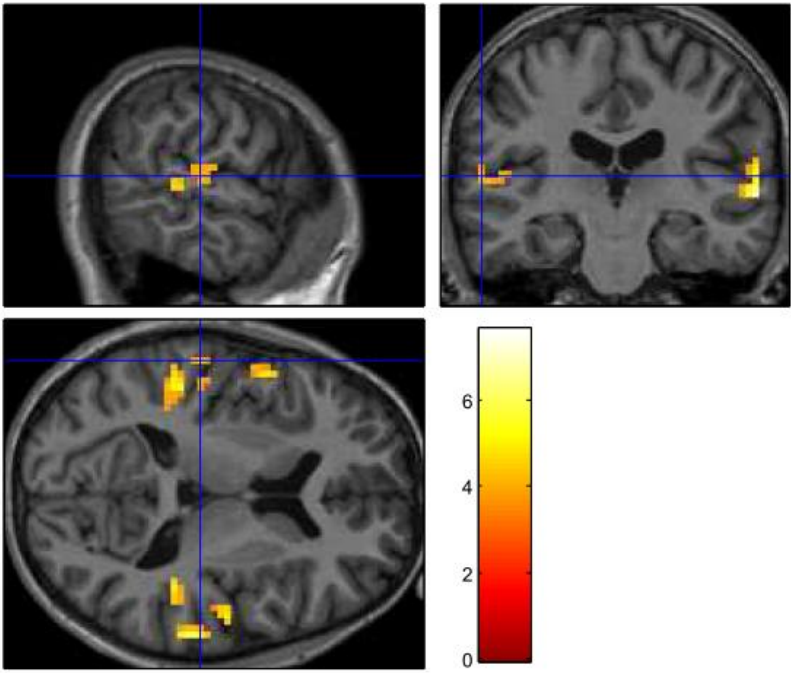
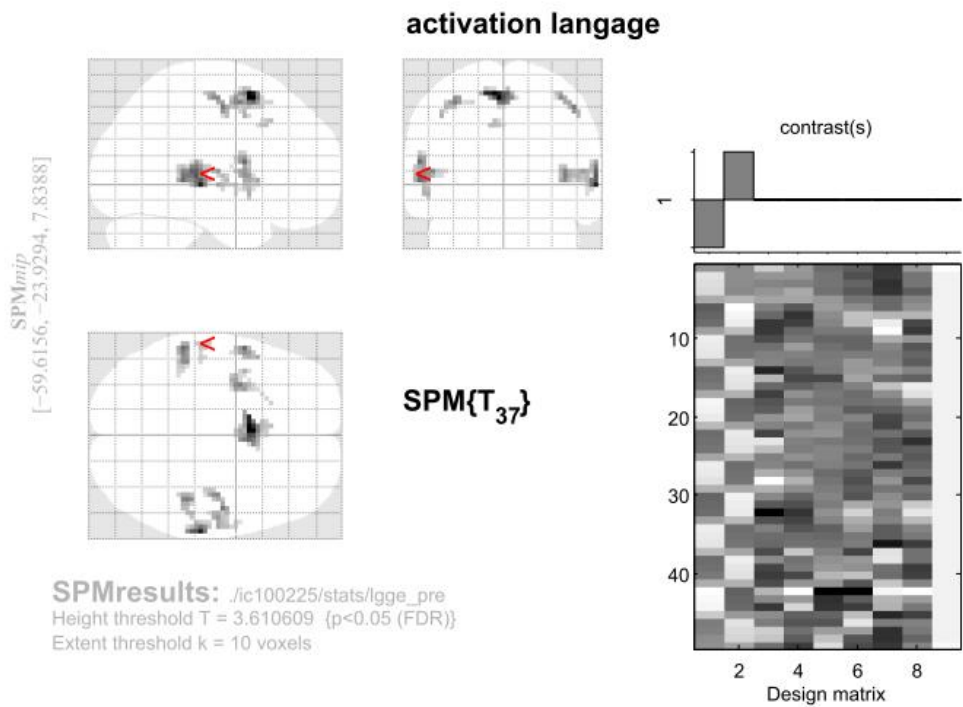
Patient 20 : réseau de langage temporel bilatéral et frontal gauche ; $p < .05$ FDR, 10 voxels



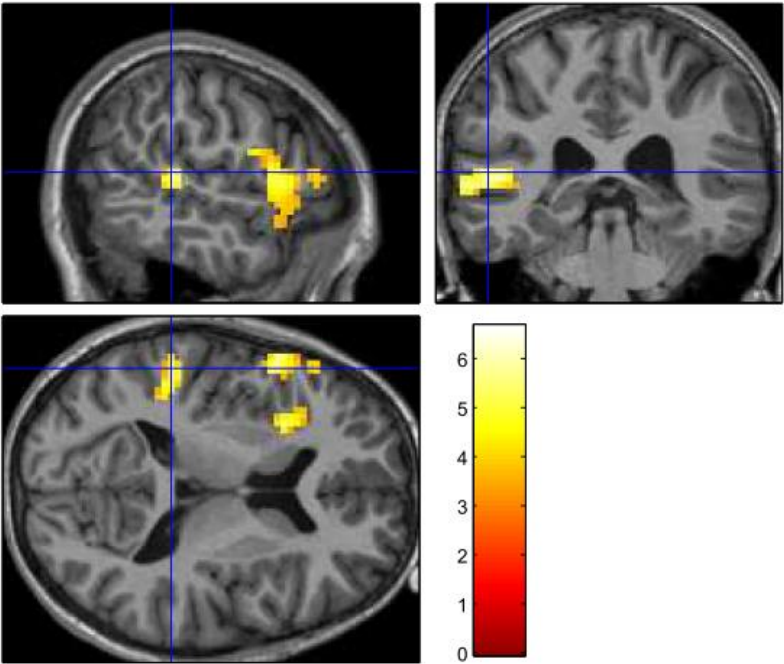
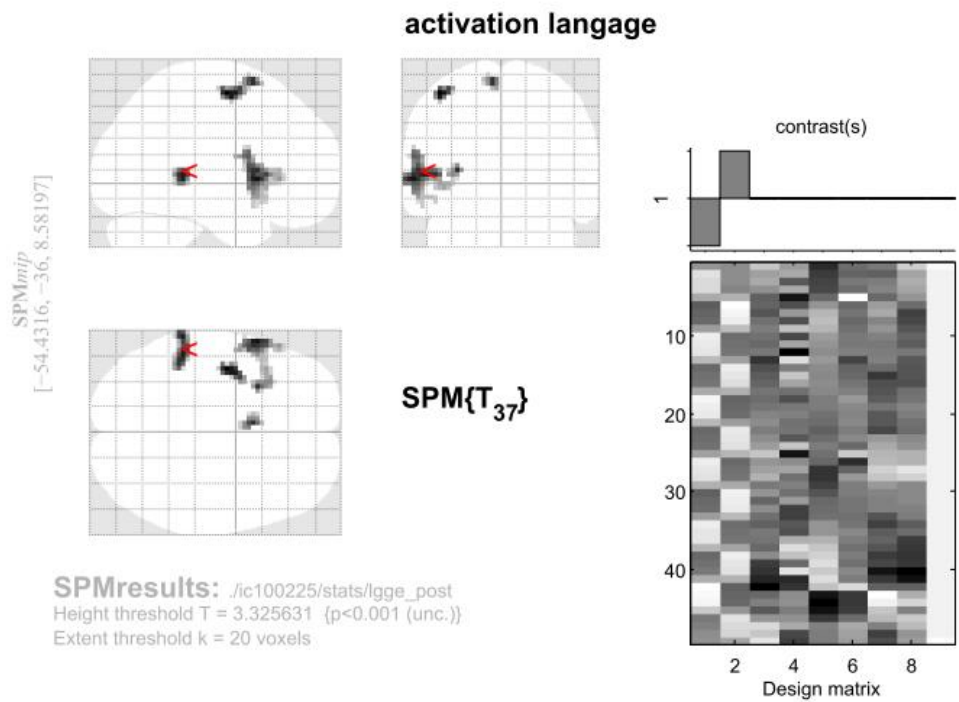
Patiente 27 : dominance hémisphérique gauche ; $p < .05$ FDR, 15 voxels



Patiente 28 pré-chirurgie : réseau de langage bilatéral ; $p < .05$ corrigé FDR, 10 voxels



Patiente 28 post-chirurgie : dominance hémisphérique gauche ; $p < .001$ non corrigé, 20 voxels



– Annexe V –

Activations liées au paradigme R/K

Analyse cerveau entier

Tableau IV.I

Régions sensibles à l'effet de l'âge pour les contrastes du paradigme R/K dans l'analyse cerveau entier

Contraste	Structure	x	y	z	Taille du cluster	Valeur T	Valeur Z	P
13-17 ans > 8-12 ans								
Rpeur > Kpeur	Amygdale basolatérale gauche	-21	-6	-24	13	0,733	2,962	0,00153
	Gyrus lingual gauche	-15	-78	-9	15	0,961	2,833	0,00201
Rneutre > Kneutre	Gyrus occipital moyen gauche	-48	-81	0	10	0,714	2,893	0,00191
	Putamen gauche	-30	-15	3	11	0,656	2,647	0,00406
	Thalamus droit	12	-9	-9	11	0,704	2,846	0,00222
	Hippocampe droit	24	39	0	14	0,649	2,512	0,00600
	Gyrus temporal supérieur droit	45	-12	-3	41	0,677	2,739	0,00308
	Gyrus frontal supérieur gauche	-18	-54	39	20	0,954	2,925	0,00172
	Gyrus occipital moyen droit	36	-93	6	10	1,087	3,417	0,00032
Kpeur > oubli peur	Précunéus droit	12	-66	33	21	1,075	3,371	0,00037
	Cunéus droit	15	-99	9	13	1,054	3,294	0,00049
	Thalamus droit	6	-3	0	22	1,037	3,231	0,00062
	Cortex cingulaire antérieur droit	9	30	-6	10	1,016	3,151	0,00081
	Cortex temporo-polaire droit	48	15	-27	52	1,139	3,160	0,00079
	Gyrus frontal inférieur droit	45	39	-3	26	1,102	3,152	0,00081
	Cortex cingulaire moyen droit	3	30	36	11	1,077	3,147	0,00083
Kneutre > Oubli neutre	Gyrus fusiforme droit	39	-15	-24	11	1,061	3,142	0,00084
	Gyrus frontal supérieur droit	15	66	18	10	1,057	3,140	0,00084
	Gyrus frontal supérieur médian droit	12	42	51	29	1,043	3,130	0,00087

8-12 ans > 13-17 ans								
Rpeur > Kpeur								
Cervelet gauche	-12	-69	-15	10	1,099	4,417	0,00001	
Gyrus précentral gauche	-24	-27	54	11	0,936	3,963	0,00004	
Gyrus temporal supérieur droit	60	-45	6	14	0,841	3,375	0,00037	
Gyrus occipital inférieur droit	42	-84	-6	14	0,777	2,902	0,00185	
Rneutre > Kneutre								
Cunéus gauche	-6	66	24	25	0,895	3,633	0,00014	
Cervelet gauche	-18	-45	-21	17	0,743	2,715	0,00332	
Cervelet droit	3	-51	-18	19	0,844	3,477	0,00025	
Précunéus droit	6	-60	24	15	0,818	3,396	0,00034	
Gyrus frontal supérieur médian droit	9	60	21	15	0,740	2,682	0,00366	
Kpeur > Oubli peur								
Gyrus temporal moyen gauche	-42	-54	3	12	1,130	3,374	0,00037	
Gyrus temporal moyen droit	46	-63	6	18	1,150	3,444	0,00029	
Kneutre > Oubli neutre								
Cortex pariétal inférieur gauche	-57	-36	42	14	1,023	2,979	0,00145	
Gyrus frontal médian droit	6	-24	51	10	1,044	3,064	0,00109	

Les activations liées aux réponses R et K émotionnelles et neutres sont différentes dans les deux groupes d'âge. La recollection de visages exprimant la peur repose spécifiquement sur l'amygdale baso-latérale gauche chez les adolescents, tandis que des régions plus perceptives sont recrutées par les enfants. La recollection de visages neutres engage l'hippocampe droit et des régions perceptives chez les adolescents, alors que chez les enfants, des régions frontales et attentionnelles sont activées. La familiarité associée à la reconnaissance de visages exprimant la peur est liée à des activations frontales, postérieures et thalamiques chez les adolescents. Chez les enfants, c'est le gyrus temporal bilatéral qui est alors engagé. Enfin, la familiarité associée à la reconnaissance de visages neutres repose sur des régions frontales, sur le cortex temporo-polaire gauche et sur le gyrus fusiforme droit à l'adolescence, alors que le cortex pariétal gauche et le gyrus frontal médian droit sont impliqués chez les enfants.

– Annexe VI –

Performances comportementales pré et post-chirurgicales à la tâche de mémoire émotionnelle en IRMf de la patiente 28

Tableau IV

Comparaison des performances de la patiente 28 en phase pré et post-chirurgicale et des performances des groupes contrôles (8-12 ans en pré-chirurgical / 13-17 ans en post-chirurgical).

		Pré- chirurgie	t	p	Post- chirurgie	t	p
Peur	RC	0,39	-1,63	ns	0,47	-0,51	ns
	FR	0,42	-0,08	ns	0,33	0,78	ns
	Recollection	0,14	-0,72	ns	0,24	-0,17	ns
	Familiarité	0,36	-0,32	ns	0,53	0,40	ns
Neutralité	RC	0,53	-0,45	ns	0,56	0,79	ns
	FR	0,37	0,41	ns	0,46	1,69	ns
	Recollection	0,50	-1,35	ns	0,30	0,86	ns
	Familiarité	0,06	0,11	ns	0,50	0,05	ns

RC = reconnaissances correctes ; FR = fausses reconnaissances

– Annexe VII –

Publications sous formes d'articles

- 1) Pinabiaux, Bulteau, Fohlen, Dorfmueller, Chiron, Hertz-Pannier, Delalande & Jambaqué. Impaired emotional memory recognition after early temporal lobe epilepsy surgery: The fearful face exception? Soumis à Cortex (en revision)**

- 2) Pinabiaux, Hertz-Pannier, Chiron, Rodrigo, Jambaqué & Noulhiane. Developmental course of neural networks for emotional modulation of memory in children and adolescents. Soumis à Nature Neuroscience**

- 3) Pinabiaux, Noulhiane, Fohlen, Ferrand-Sorbet, Delalande, Chiron, Hertz-Pannier, Jambaqué. Plasticity of emotional memory networks: An fMRI case study before and after antero-mesial temporal resection at age 12. In prep (Soumission prévue à Developmental Cognitive Neuroscience)**

Title

**Impaired emotional memory recognition after early temporal lobe epilepsy surgery:
The fearful face exception?**

Authors

Charlotte Pinabiaux^{1,2}, Christine Bulteau^{1,2}, Martine Fohlen², Georg Dorfmueller², Catherine Chiron¹, Lucie Hertz-Pannier¹, Olivier Delalande² and Isabelle Jambaqué^{1,2}

Affiliations

¹ Inserm, U663, Paris, F-75015 France; Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France.

² Unité de Neurochirurgie Pédiatrique, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France

*Corresponding author: Isabelle Jambaqué,
Université Paris Descartes, Institut de Psychologie
71 avenue Edouard Vaillant
92 774 Boulogne Billancourt Cedex, France
isabelle.jambaque@parisdescartes.fr
Tel : +33 1 55 20 59 51
Fax : +33 1 55 20 59 85

Abstract

Introduction: Recognition memory may be enhanced for emotional stimuli compared to neutral ones. Neuropsychological studies in adults with temporal lobe epilepsy (TLE) have reported disorders in this emotional memory enhancement but few studies have focused on children and adolescents with TLE. Yet these young patients are at particular risk for memory impairments. **Methods:** We included 25 patients aged 8-18 years with temporal lobe resection (TLR) for refractory TLE and compared them with 50 age-matched healthy controls for emotional memory recognition tasks involving faces and words. Recollection and familiarity memory processes were explored using the R/K/G paradigm and additional emotional measures and medical factors were recorded. **Results:** In the control group, recognition was enhanced for emotional faces and words compared to neutral ones. In patients, no memory enhancement effect was found in patients, except for fearful faces. This memory enhancement for fearful faces relied on familiarity-based judgments in patients whereas it was supported by recollection in controls. In left-TLR patients, memory recognition of emotional material was correlated with emotional measures whereas this was not the case for right-TLR patients. **Conclusion:** Together, these findings indicate that temporal lobe integrity is crucial for children developing normal interactions between emotions and memory. In case of early lesions, fearful expressions might possibly increase memory for faces but in a less episodic way than in healthy individuals.

Keywords

Temporal lobe epilepsy, epilepsy surgery, emotional memory recognition, children, adolescents

1) Introduction

Interaction between memory and emotional stimuli is well documented in adults through the phenomenon of emotional memory enhancement (see Dolan, 2002 for a review). Memory appears to be improved for emotional events compared to neutral ones. Neurophysiological studies (McGaugh, 2000) and neuroimaging findings in adults (Murty et al., 2010 for a meta-analysis) and adolescents (Vasa et al., 2011) indicate that emotional memory enhancement relies on the modulation of memory consolidation occurring in the medial temporal lobe (MTL) by the amygdala. Few studies, however, have addressed the emotional modulation of memories in children and adolescents (Davidson et al., 2001).

Temporal lobe epilepsy (TLE) occurring during childhood is known to be associated with neuropsychological disorders. Children encountering TLE are at particular risk for learning disabilities (Fastenau et al., 2004; Mitchell et al., 1991; Schouten et al., 2002; Williams, 2003) and they are especially exposed to episodic memory impairments (Mabbott and Smith, 2003; Jambaqué et al., 1993; Jambaqué et al., 2007; Nolan et al., 2004) and emotional dysfunctions (Caplan et al., 2004; Golouboff et al., 2008). To our knowledge, only one study has investigated emotional memory in children or adolescents presenting TLE (Jambaqué et al., 2009). Results suggested a lack of emotional enhancement for memory of stories and lists of words in patients aged 11-15 years compared to normal controls. Adult neuropsychological studies aiming at determining the impact of TLE on emotional memory are more numerous but have yielded conflicting results. Some studies reported normal verbal memory enhancement for emotional words in adults with right or left temporal lobectomy (Brierley et al., 2004; Buchanan et al., 2001; Phelps, LaBar and Spencer, 1997). Nevertheless, patients in Phelps et al. (1997) did not show emotional enhancement for intense taboo words. The impact of MTL damage also differs depending on the lateralization of the lesion: no effects of emotion on memory for words are found when the lesion is left lateralized (Brierley et al. 2004; Buchanan, et al., 2001; Glogau et al., 2004) and dysfunctions

are more pronounced when the amygdala is bilaterally affected (Brierley et al., 2004). Bilateral damage to the amygdala not only impairs emotional memory but also produces dramatic deficits in the identification of fearful facial expressions (Adolphs et al., 1999). While Brierley et al. (2004) did not observe any correlation between performances in emotion perception and memory, other authors showed the coexistence of impairment in labeling and memory of facial expression in patients with left TLE or left temporal lobe resection (Carvajal et al., 2009; Glogau et al., 2004).

In the case of refractory TLE, seizure control can be obtained with surgical treatment consisting in temporal lobe resection (TLR). Brain plasticity during active childhood TLE and after TLR leads to functional reorganization. Thus, cognitive outcomes, especially memory functions, appear to be improved with seizure control after early TLR (Jambaqué et al., 2007). Early TLR may be a suitable model for studying emotional memory in the case of early MTL damage in a seizure-free context, since patients with early amygdala damage are more impaired than those with later acquired lesions (Shaw et al., 2005). Studies in non-human primates furthermore evidenced that early lesions of the MTL lead to severe long-term memory and socio-emotional disturbances whereas effects are only transitory in the event of inferior temporal lesion (Bachevalier et al., 2001; Málková et al., 1995, 2010).

Emotional memory enhancement is frequently explored *via* a recognition memory task, especially when using faces or pictures. According to dual processing theory, recognition memory is supported both by recollection – which involves revival of the encoding contextual details – and by familiarity – which refers to a feeling of simply having being previously exposed to the event (see Yonelinas, 2002 for a review). Remember/know procedures are frequently used to evaluate the involvement of these two processes (Gardiner, 2002). In adults, emotional memory enhancement appears to be supported mostly by recollection, especially in the case of negative pictures (Ochsner, 2000).

In the above-mentioned studies, memory for emotional events was examined for verbal and/or non verbal stimuli. Some authors found that recognition memory for faces is less affected by MTL lesions than word recognition in adults (Bird and Burgess, 2008; Aly et al., 2010). Aly et al. (2010) additionally found that patients with MTL lesions were impaired in recollection while familiarity-based recognition was preserved for both faces and words. The question remains as to whether the development of emotional memory enhancement for words and faces is affected in the same way by MTL lesions.

TLE is frequently associated with psychopathology during childhood. Children with TLE are at high risk for developing mood and personality disorders, attentional problems, conduct disorders and social difficulties (Besag, 2004; Caplan et al., 2004; Kaminer et al., 1988). Among possible psychological disorders, anxiety and depression are the ones most frequently encountered but tend to improve after surgery (Danielsson et al., 2002; Williams et al., 2003). Importantly, depressive mood is a condition which can influence emotional memory. For example, highly depressed children demonstrate an enhanced recall of negative stories compared to positive stories and compared to slightly depressed children (Bishop et al., 2004). One study furthermore reported that aggressive behavior, attentional problems and conduct disorders may interfere with memory for emotional faces (D'Argembeau and Van der Linden, 2007). Thus, it seems important to consider the possible effects of behavioral problems and mood disorders on emotional memory in children with TLE.

The present study aims at describing emotional memory in the case of TLR for refractory TLE in pediatric patients compared with age-matched healthy controls. This issue

was addressed using non verbal (faces) and verbal (words) stimuli. Recollection and familiarity memory processes were explored using the R/K/G paradigm (e.g. Yonelinas, 2002). It is hypothesized that TLR patients will show no memory enhancement for emotional stimuli. We furthermore assumed that the R/K data would show that TLR patients are impaired for recollection memory. Moreover, we propose to investigate the relationships between measures of emotional faces memory, emotional facial expression identification and socio-emotional factors in TLR patients.

2) Methods

a) Participants

TLR patients

Twenty-five patients aged 8-18 years (mean age: 13.06 ± 3.7 years) who had been surgically treated for refractory unilateral TLE participated in the study. Experimental sessions were proposed during follow-up neuropsychological evaluations at the Pediatric Epilepsy Neurosurgery Department of the Fondation Rothschild (Paris, France) between November 2009 and April 2011. Informed consent for the neuropsychological study was obtained from patients and their parents. Inclusion criteria comprised 1) unilateral mesial and anterior TLR including the amygdala and hippocampus, 2) at least 1 year post surgery period, 3) successful seizure control after surgery (Engel classification, class I), 4) right handedness assessed with a standard test (De Agostini and Dellatolas, 1988), 5) enrolment in a regular school, and 6) IQs ≥ 70 on the Wechsler Intelligence Scale for Children – IV. The group was composed of 13 right TLR (RTLr) and 12 left TLR (LTLr). Histopathological analyses performed on removed tissues revealed the presence of hippocampal sclerosis (HS) in 15 patients (8 LTLr). Among them, 3 (1 LTLr) had isolated HS; the remaining 12 (6 LTLr) presented a dual pathology, associating HS with cortical dysplasia or tumor. Tumoral etiology was found in 9 patients (4 LTLr); one LTLr patient had ischemic lesions and one RTLr patient presented cortical dysplasia. Medical and neuropsychological outcomes are presented in Table 1.

'Insert table 1 about here'

For each child, the neuropsychological evaluation included an evaluation of intellectual capacity (Wechsler Intelligence Scale for Children – IV, 2005) and episodic memory assessment using the Rivermead Behavioral Memory Test (Wilson et al., 1993).

Control group

50 healthy children and adolescents (mean age: 13.5 ± 3.41) constituted the control group. Controls were right handed and were matched for age and gender with patients. The experimental task was administered at school during individual sessions. Approval was obtained from the head teacher and from the parents.

b) Material and procedure

Experimental emotional memory task

Material - Two types of material were used. The face material consisted in colored photographs of children expressing fear, happiness or neutrality selected in the "Test de Reconnaissance des Expression Faciales pour Enfants" (Golouboff, unpublished thesis; Golouboff et al., 2008). A description of the photographs was given in a previous study (Golouboff et al., 2008). For each emotional condition – fear, happiness, neutral –, 16 faces were selected. Across the entire faces sample, 48 children were used as models, so that each face differed in identity. The photographs were then separated into two sets of 24 items. One set was used as an encoding set and the other used as a foil set for recognition. Set status was counterbalanced across subjects. Parts of faces used in the encoding phase were constructed with an image editing software so that a part never contained a whole face attribute – eyes, nose, etc. For each face, a total of 9 potential types of parts were available.

Experimental facial parts were chosen so that each type of part was balanced across the trials.

Verbal material consisted in three lists of 16 positive, 16 negative and 16 neutral words. Words were selected on the basis of previous studies that had established emotional valence ratings in adolescents (Mathews and Barch, 2004; Neshat-Doost et al., 1999) and adults (Tabert et al., 2001). The words in the three lists did not vary in length ($F(2,45) = 1.83$; ns) or frequency of use ($F(2,45) < 1$; ns). 20 young adults (25 years 2 months \pm 4 years 3 months, sex ratio =1) rated the mental imagery associated with each item on a 5-point scale, showing no significant difference across emotional type ($F(2,45) = 2.04$; ns).

Parts of words used in the encoding phase consisted in three consecutive letters at the beginning, in the middle or at the end of a word – each situation accounted for 1/3 of the trials. The combination of three letters was not always pronounceable.

In a preliminary study, arousal associated with each face and each word was evaluated using a 5-point scale by 20 young adults (25 years 2 months \pm 4 years 3 months, sex ratio =1) in order to verify that the stimuli were equivalent in terms of emotional intensity within each emotional condition. Emotional words were associated with higher levels of arousal than neutral words ($t(45)=5.73$; $p/2 < .0005$). Fearful faces were more arousing than expressions of happiness ($t(45)=10.08$; $p/2 < .0005$), and both were more emotionally intense than neutral faces ($t(45)=19.88$; $p/2 < .0005$). There were no arousal differences between words and faces ($t(46)=1.29$; ns).

Procedure - To ensure standardization, memory tasks were constructed using the E-Prime ® software (www.psnet.com). During two encoding phases participants were instructed to memorize successively 24 faces and 24 words; the order of verbal and non verbal encoding was counterbalanced across subjects. Stimuli were presented for 5 sec – preceded by a 1 sec fixation cross – on a 15" screen. The order of stimuli was pseudorandomized so that no more than two successive stimuli belonged to the same emotional category, preventing any long term mood induction. In order to maintain attention on the stimuli and to force encoding, participants had to complete a short term "part recognition" task on each item. A part or non part of the previous item was presented during 5 sec – preceded by a 1 sec fixation cross – and participants had to indicate if the part target belonged to the previous item by pressing keys colored red on the left – "no" response – or green on the right – "yes" response. The recognition memory test was presented after the second encoding task, with an interval of 10 minutes between the end of encoding a type of material and recognition of it. Recognition consisted in an old / new judgment of 24 targets randomly mixed with 24 foils for each material condition. For each 'old' judgment, the subject had to make an additional 'remember / know / guess' judgment. A 'remember' judgment corresponds to a re-experience of the encoding situation, e.g. 'I remember that I thought the boy looked scary'. A 'know' judgment is guided by familiarity, e.g. 'I am sure I've seen that word before'. Participants made a 'guess' judgment if they were not completely sure that they had seen the item before. Emotional content was not mentioned at any moment during the procedure.

Emotional measures

We investigated the patients' ability to identify of happy, fearful and neutral facial expressions using the "Test de Reconnaissance des Expression Faciales pour Enfants" – TREFE (Golouboff, unpublished thesis; Golouboff et al., 2008). Subjects had to label 24 faces expressing happiness, fear or neutrality. This tool includes a large amount of normative data and has been proved to detect specific impairments in children with TLE (Golouboff et al., 2008).

The Child Behavior Check List (CBCL; Achenbach, 1991) was used to assess behavioral problems in patients. The CBCL provides scores in eight problem subscales: withdrawn,

somatic problems, anxious/depressed, social problems, thought problems, attention problems, delinquency, and aggression problems. Anxiety was also assessed by the patient him/herself using the Revised Children's Manifest Anxiety Scale (R-CMAS; Reynolds and Richmond, 1978). This scale provides a global anxiety score as well as different marks for physiological anxiety, worry, social concerns, and attention problems. The total R-CMAS standard score was used in our analyses. The results for each CBCL scale and for R-CMAS are expressed as T-scores, with T-scores of 67–70 representing a 'borderline clinical' range, and T-scores above 70 indicating a 'pathological' range.

c) Statistical analyses

For each participant, the percentages of correct recognitions (hits) and false recognitions (FR) were collected. Recollection and familiarity indexes were calculated from the percentages of R and K responses according to the methodology described by Yonelinas (2002)².

Statistical analyses were conducted separately for each type of material on hits, FR, recollection and familiarity scores with age as a covariant. Student t-tests were used for planned comparisons between positive and neutral stimuli and negative and neutral stimuli within each group. Neuropsychological measures – IQs, RBMT – were compared between groups using t-tests for independent measures and were further examined with non-parametric methods. Bravais-Pearson correlation coefficients controlled for age were computed to test whether TREFE – happiness, fear, neutrality – and socio-emotional – CBCL, R-CMAS – scores were linked and also whether they were linked to the experimental performances in the LTLR and RTLr groups. Within the TLR group, the impact of medical variables – age at onset, duration of active epilepsy, number of antiepileptic drugs (AED) – was explored using correlations and t-tests, partialling out the age effect.

3) Results

a) Neuropsychological background (see Table 1)

Scores on the Wechsler intelligence scale were globally within the normal range and did not vary between groups (Verbal IQ: $t(17)=1.12$; ns and Performance IQ: $t(17)=.89$; ns).

On the RBMT, 12 out of 25 patients obtained a Standard Profile Score below -1 S.D. and 7 among them had a score below -2 S.D. The RTLr group obtained a z-score of -.86 S.D. while the LTLR group obtained a z-score of -2.43 S.D. These findings suggest a greater sensitivity of memory functions in left patients. However, RBMT scores were not significantly different between the RTLr and LTLR groups ($t(23)=-1.37$; ns). In addition, RBMT z-scores were not significantly correlated with medical variables, emotional measures, or experimental emotional memory scores.

b) Experimental emotional memory task

Hits and FR

Controls produced significantly more hits for happy ($t(73)=2.73$; $p<.005$) and fearful ($t(73)=3.18$; $p<.001$) than for neutral faces (see fig. 1). A significant emotional effect on hits was found for fearful faces in the TLR group ($t(73)=3.61$; $p<.0005$), but not for happy faces ($t(73)=1.82$; ns). Positive ($t(73)=2.57$; $p<.01$) and negative ($t(73)=5.16$; $p<.0001$) words were more accurately recognized than neutral words in the control group, whereas no significant

² Recollection = $\%R_{\text{hits}} - \%R_{\text{FR}}$; Familiarity = $F_{\text{hits}} - F_{\text{FR}}$ such that $F_{\text{hits}} = \%K_{\text{hits}} / (1 - \%R_{\text{hits}})$ and $F_{\text{FR}} = \%K_{\text{FR}} / (1 - \%R_{\text{FR}})$

effect of emotional valence was found in the TLR group either for positive ($t(73)=1.48$; ns) or negative ($t(73)=-.68$; ns) words (see fig. 1). There were no significant differences between the LTLR and RTLR groups on hits ($t(71)=.58$; ns) and FR ($t(71)=1.24$; ns) for faces, nor on hits ($t(71)=1.55$; ns) and FR ($t(71)=.56$; ns) for words.

'Insert figure 1 about here'

Globally, TLR (33% FR) produced more FR than controls (24% FR; $t(72)=2.17$; $p<.01$). However, FR were higher for happy faces (32% FR) than others (24%) both in TLR and controls ($t(73)=4.07$; $p<.0001$). In both groups, FR were more frequent for positive words (30%) than for other words (23%; $t(73)=4.35$; $p<.0001$).

Recollection and familiarity (see fig. 2)

In the control group, recollection was significantly increased for fearful faces compared to neutral ones ($t(73)=2.80$; $p<.005$) whereas familiarity did not differ according to emotion ($t(73)=.57$; ns). On the contrary, TLR had higher familiarity indexes for fearful faces than for neutral faces ($t(73)=3.99$; $p<.0001$) while recollection was not influenced by emotion ($t(73)=.86$; ns). No effect of emotion on word recollection was found either in the control ($t(73)=1.22$; ns) or the TLR groups ($t(73)=.91$; ns). Nonetheless, familiarity increased for negative words compared to neutral words in the control group ($t(73)=2.91$; $p<.001$). No other effect of emotion was found either in the control ($t(73)=.94$; ns) or TLR groups ($t(73)=1.22$; ns). LTLR and RTLR groups did not differ significantly on recollection ($t(71)=.52$; ns) or familiarity ($t(71)=.28$; ns) for faces nor on recollection ($t(71)=.22$; ns) or familiarity ($t(71)=.16$; ns) for words.

'Insert figure 2 about here'

Age effects

Average age at evaluation did not differ in the RTLR and LTLR groups ($t(23)=.75$; ns). Table 2 shows the correlations between experimental scores and age in the control and TLR groups. With age, controls became more accurate on all hit measures and produced fewer happy faces FR with age. Familiarity increased with age for neutral faces and positive words but decreased for fearful faces; recollection increased with age for positive faces and words. Memory for faces in the TLR group was not correlated with age. In the words task, positive words FR diminished and recollection and familiarity of positive words increased with age in the TLR group.

'Insert table 2 about here'

Effects of medical variables

The two groups did not differ for age at onset ($t(23)=-.46$; ns), age at surgery ($t(23)=.83$; ns), post-surgery period ($t(23)=-.13$; ns) and presence of AED ($\chi^2=1.10$; $df=1$; ns) but the duration of epilepsy was longer for LTLR (8.04 years) than for RTLR patients (5.09 years; $t(23)=3.22$; $p<.005$). Two sample t-tests were computed to compare the experimental scores of TLR patients with or without AED. The presence of AED did not interfere with experimental performance except for the percentage of neutral faces FR which was significantly higher for AED+ (50%) than for AED- (28%; $t(23)=2.42$; $p<.05$).

Age at onset, age at surgery and post surgery period were not significantly correlated with any experimental score, whereas the duration of epilepsy was positively correlated with the percentage of FR of fearful faces ($r=.41$; $p<.05$) and neutral words ($r=.43$; $p<.05$). Furthermore, the longer the epilepsy, the lower the recollection ($r=-.37$; $p<.05$) and familiarity ($r=-.43$; $p<.05$) judgments for neutral words.

c) Correlation with emotional scores

‘Insert table 3 about here’

The performances of patients on the TREFE were classified as normal or impaired using the cut-off obtained from a normative study (Golouboff, unpublished thesis). Out of 25 patients, 9 (4 LTLR) were impaired in fear identification, 4 (2 LTLR) had difficulties in happiness identification and 3 (2 LTLR) had deficits in the identification of neutrality. Globally, fear was less well identified than happiness and neutrality ($F(2,46)=10.42$; $p<.0001$) but the number of impaired patients was not different in the two groups (see table 2) and the mean accuracy in identifying others' emotional facial expressions of fear, happiness and neutrality did not vary across patients groups ($F(1,23)<1$; ns). TREFE scores were not significantly correlated with medical variables expect for the ability to identify fear which was better when epilepsy began later ($r=.43$; $p<.05$). The latter result confirmed the negative impact of early seizure onset on the identification of fearful faces already described by Golouboff et al. (2008).

‘Insert table 4 about here’

Concerning CBCL, a total of 22 patients obtained at least one borderline or pathological score on one scale. Among them, 5 patients (3 LTLR) obtained borderline or pathological T-scores on the anxiety/depression scale; 6 patients (5 LTLR) obtained borderline or pathological T-scores on the social problem scale. T-scores were not significantly linked with side of surgery (student t-test; all $ps>.05$). The longer the epilepsy, the higher the withdrawn ($r=.59$; $p<.05$), social problems ($r=.66$; $p<.05$), thought problems ($r=.60$; $p<.05$), attentional problems ($r=.60$; $p<.05$), and aggressive problems ($r=.66$; $p<.05$) scores. Furthermore, anxiety ($r=.58$; $p<.05$), attentional ($r=.65$; $p<.05$) and aggressive ($r=.58$; $p<.05$) problems were more marked when surgery was undertaken later in life. On the other hand, anxiety ($r=-.56$; $p<.05$) and attentional problems ($r=-.61$; $p<.05$) decreased as the post-surgery time increased.

On R-CMAS, 2 patients (1 LTLR) obtained a pathological total T-score. R-CMAS scores did not differ in the RTLR and LTLR groups ($t(23)=1.43$; ns) and were not correlated with medical variables, IQs or RBMT scores.

Globally, the more anxious on CBCL ($r=-.51$) and R-CMAS ($r=-.56$) the patients were, the less accurate they were in recognizing happy faces ($ps<.05$). High CBCL scores on withdrawn ($r=-.54$), social ($r=-.52$), thoughts ($r=-.57$), attentional ($r=-.56$) and aggressive ($r=-.62$) problems were associated with poorer happy faces hits ($ps<.05$). However these relationships were not significant to the same extent in the two patients groups.

‘Insert table 5 about here’

Table 5 shows the correlations between experimental scores and emotional measures in the LTLR and RTLR groups. In LTLR patients, memory recognition of emotional material is significantly correlated with emotional variables whereas this is not the case for RTLR patients. In the LTLR group, the ability to identify happy facial expression was positively correlated with happy faces hits ($r=.64$; $p<.05$) and the ability to identify fear was positively correlated with familiarity-based recognition of fearful faces ($r=.72$; $p<.05$). Moreover, the lower the withdrawn ($r=-.93$; $p<.01$), anxiety (CBCL: $r=-.64$; $p<.05$ and R-CMAS: $r=-.81$; $p<.01$), social problems ($r=-.78$; $p<.01$), thought problems ($r=-.85$; $p<.01$), attentional problems ($r=-.71$; $p<.01$) and aggressive problems ($r=-.82$; $p<.01$) scores, the higher the hits for happy faces. Recollection of happy faces also increased when anxiety was lower (RCMAS: $r=-.67$; $p<.05$).

No significant relation between experimental scores in the words task and emotional measures was found.

4) Discussion

This study aimed at exploring emotional memory in TRL children and adolescents using recognition memory tasks. The influence of emotion on memory was assessed with faces and words, and recognition memory processes were studied using the R/K paradigm. Additional emotional measures – emotional facial expression labeling and socio-emotional questionnaires – were employed to elicit possible confounding factors.

Our first assumption was that TLR patients would show no emotional memory enhancement contrary to controls. This was partially confirmed, depending on the type of material used. First, concerning faces, results primarily revealed that emotional effects on memory differed in the TLR and control groups. As expected, controls were better at recognizing emotional faces than neutral ones. Among non verbal stimuli, faces can be considered as socially highly relevant. Adult patients with TLE or TLR show impairments both in social cognition and in the perception of facial expressions (Gawryluk and McGlone, 2007; Walpole et al., 2008). Categorization of facial expressions appears early during infancy (Nelson, 1987). However the ability to decode facial expressions develops as the child encounters more social interactive situations from the age of 3 to 9 years (Boyatzis et al., 1993; Camras and Allison, 1985). Memory for faces emerges early and is disturbed in right TLE children (Beardsworth and Zaidel, 1994). Contrary to controls, in TLR patients there was no increase in hits for happy faces compared to neutral ones but they also produced more hits for fearful faces than for neutral faces. This latter point is discussed below. Second, regarding verbal memory, controls displayed the expected memory enhancement for emotional words whereas patients did not. However, contrary to fearful faces, the enhancement of memories for emotional words observed in controls was not associated with an increased recollection in controls but was more supported by familiarity. This latter result is not congruent with earlier research which claimed that recognition memory for words relied more on recollection and memory for faces relied more on familiarity (Bird and Burgess, 2008; Gardiner and Java, 1990). Bird and Burgess (2008) assumed that pre-experimental associations related to the word are used to support memory based on recollection while such associations are not possible for unfamiliar faces. In our study however, enhancement of memory for negative words did not rely on recollection and thus cannot be explained by associations with semantic memories.

Emotional memory was not influenced by medical factors. The presence of AEDs and the duration of epilepsy were related to more FR (neutral and fearful faces, neutral words). Few studies have demonstrated negative effects of AEDs on memory (Helmstaedter, et al., 2010). Loring and Meador (2004) reported only one study that suggested possible negative effects of clobazam on memory (Seidel and Mitchell, 1999). In addition, the longer the epilepsy, the lower the recollection and familiarity for neutral words. The latter result confirms that an early surgical intervention in the case of refractory TLE may be beneficial for memory outcomes (Beardsworth and Zaidel, 1994; Jambaqué et al., 2007; Mabbot and Smith, 2003).

It can be wondered why memory enhancement for fearful faces is preserved in patients. Three possible explanations can be suggested, based on different theories of emotions. First, the basic emotions theory assumes that emotional processing is modular and that the amygdala is the key structure devoted to the processing of fear (Adolphs, 2008). Our group of patients presents unilateral MTL lesions that occurred early in childhood. It is possible that, thanks to cerebral plasticity, functions devoted to damaged MTL were transferred to contralateral MTL including the amygdala, thus preserving emotional enhancement mechanisms. Second, regarding bi-dimensional theories of emotions, it may be argued that fear is a more arousing emotional expression than happiness (Russell, 1980). Indeed, we did find increased arousal for fear when our stimuli were judged by a sample of

young adults. Thus, emotional memory enhancement in TLR might be preserved only for highly arousing stimuli, namely fearful expressions. However, emotional words were not judged as less arousing than emotional expressions by the same adult sample and both positive and negative words were judged highly arousing; thus, bi-dimensional theories of emotion cannot explain the absence of memory enhancement for emotional words in the TLR group. Recently, appraisal theories of emotion (Brosh et al., 2010) have suggested that fear is a more relevant emotion than happiness for species survival and social behavior. The amygdala then acts like a detection of relevancy system in the brain (Sander et al., 2005). The preserved effect of fear on memory in the case of early TLR may thus be linked to a preserved ability of relevance detection in these children. Emotional words may be less relevant for social interaction than fearful expressions, which explains the lack of emotional memory enhancement for negative words in TLR patients.

Findings about recollection and familiarity processes may help to understand the preserved effect of fearful faces on memory in pediatric patients. Controls and patients do not proceed similarly: controls recollect those memories, as healthy adults do (Ochsner 2000), whereas patients rely on familiarity. Conversely, adult patients with MTL lesions are impaired in recollection while familiarity-based recognition is preserved for both faces and words, and supported by the perirhinal cortex (Aly et al., 2010). Faces carry unique identity attributes that lead to a unique encoding situation may allow accurate familiarity-based recognition in adults. Together, our observations indicate a strong implication of MTL structures in the recollection process and extend this implication to emotional memory.

Although the side of surgery did not affect emotional memory or the labeling of emotional facial expressions, the correlations between these two tasks proved to be different in the right and left TLR groups. In RTLR patients, emotional faces memory recognition was not related to the ability to label emotional facial expressions, whereas LTLR patients, who were less able to identify happiness on faces, were also less able to recognize and recollect happy faces. Thus, our results extend the findings of Glogau et al. (2004) – who reported a relationship between deficits in memory and labeling of facial emotional expression in adults with left TLE but not right TLE – to children and adolescents surgically treated for refractory TLE. Low performance in the memory for emotional facial expressions task was probably influenced by difficulties in perception already observed in adult as well as children with temporal lobe damage. This could be explained by the verbal nature of the emotional labeling task and may thus be associated with the naming problems frequently observed in the case of left TLE (Jambaqué et al., 2007). Conversely, we did not find any association between the identification of emotional facial expressions and emotional memory for words, replicating the results which Brierley et al. (2004) reported in adults with unilateral TLR. They interpret their findings in terms of independency between emotional memory and perception, but our findings rather suggest that memory and perception processes may be linked when they are both assessed with faces and depending on the side of the brain damage.

Lastly, we were concerned with the effects of the socio-emotional state on emotional memory. LTLR and RTLR patients differed only in the way that the emotional process or socio-emotional problems affected happiness memories. Again, the LTLR patients who had more behavioral problems – mainly anxiety disorders – were less able to recognize and recollect happy faces. In RTLR patients however, no link was found between the lack of memory enhancement for happy faces and emotional measures, which may be a direct consequence of temporal lobe damage. The situation in LTLR patients is more complex because temporal lobe damage may cause both emotional and memory disorders but anxiety may also explain a preserved memory increase for fearful faces. Childhood anxiety has indeed been found to be associated with a memory advantage for negative as opposed

to neutral or positive material as well as a more general bias towards negative information (Reid et al., 2006).

In conclusion, this study shows that emotional modulation of memories is disturbed in children with temporal lobe dysfunction. Nevertheless, the memory of fearful expressions is preserved, through a process of familiarity rather than recollection as it is usual in healthy individuals. Emotional memory is also related to socio-emotional factors depending on the side of surgery. Early care of patients with refractory TLE may help to promote recognition memory of fearful faces.

Aknowledgments

We thank all the children and adolescents and their families who participated in this study as well as the teachers and head-teachers who kindly accommodated us in their schools. We also thank C-S. Krakowski and C. Robardelle, who participated in the control group data collection.

References

- Achenbach TM. *Manual for the Child Behavior Checklist 4-18 and 1991 profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, 1991.
- Adolphs R. Fear, faces, and the human amygdala. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2):166-172, 2008.
- Adolphs R, Tranel D, Hamman S, Young AW, Calder A.J, Phelps EA, Anderson A, Lee GP, and Damasio AR. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37:1111-1117, 1999.
- Aly M, Knight RT, and Yonelinas AP. Faces are special but not too special: spared face recognition in amnesia is based on familiarity. *Neuropsychologia*, 48(13):3941-3948, 2010.
- Bachevalier J, Málková L, and Mishkin M. Effects of selective neonatal temporal lobe lesions on socioemotional behavior in infant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience*, 115(3):545-559, 2001.
- Beardsworth ED and Zaidel DW. Memory for faces in epileptic children before and after brain surgery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(4):589-596, 1994.
- Besag FMC. Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes. *Epilepsy & Behavior*, 5:S3-S13, 2004.
- Bird CM, Vargha-Khadem F, and Burgess N. Impaired memory for scenes but not faces in developmental hippocampal amnesia: A case study. *Neuropsychologia*, 46(4):1050-1059, 2008.
- Bishop SJ, Dalgleish T, and Yule W. Memory for emotional stories in high and low depressed children. *Memory*, 12(2):214-230, 2004.
- Boyatzis CJ, Chazan E, and Ting CZ. Preschool children's decoding of facial emotions. *J Genetic Psychology*, 154(3):375-382, 1993.
- Brierley B, Medford N, Shaw P, and David AS. Emotional memory and perception in temporal lobectomy patients with amygdala damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(4):593-599, 2004.
- Brosch T, Pourtois G, and Sander D. The perception and categorisation of emotional stimuli: A review. *Cognition & Emotion*, 24(3):377-400, 2010.
- Buchanan TW, Denburg NL, Tranel D, and Adolphs R. Verbal and nonverbal emotional memory following unilateral amygdala damage. *Learning & Memory*, 8(6):326-335, 2001.
- Camras LA and Allison K. Children's understanding of emotional facial expressions and verbal labels. *Journal of Nonverbal Behavior*, 9(2):84-94, 1985.

- Caplan R, Siddarth P, Gurbanu S, Ott D, Sankar R, and Shields W. D. Psychopathology and Pediatric Complex Partial Seizures: Seizure-related, Cognitive, and Linguistic Variables. *Epilepsia*, 45:1273-1281, 2004.
- Carvajal F, Rubio S, Martín P, Serrano JM, and García-Sola R. Perception and recall of faces and facial expressions following temporal lobectomy. *Epilepsy & Behavior*, 14(1):60-65, 2009.
- Danielsson S, Rydenhag B, Uvebrant P, Nordborg C, and Olsson I. Temporal Lobe Resections in Children with Epilepsy: Neuropsychiatric Status in Relation to Neuropathology and Seizure Outcome. *Epilepsy & Behavior*, 3(1):76-81, 2002.
- D'Argembeau A and Van der Linden M. Facial expressions of emotion influence memory for facial identity in an automatic way. *Emotion*, 7(3):507-515, 2007.
- Davidson D, Luo Z, and Burden MJ. Children's recall of emotional behaviours, emotional labels, and nonemotional behaviours: Does emotion enhance memory? *Cognition & Emotion*, 15(1):1-26, 2001.
- Dellatolas G and Agostini MD. Une épreuve simple pour évaluer la préférence manuelle chez l'enfant à partir de 3 ans. *Enfance*, 41(3):139-147, 1988.
- Dolan RJ. Emotion, cognition, and behavior. *Science*, 298(5596):1191-1194, 2002.
- Fastenau PS, Shen J, Dunn DW, Perkins SM, Hermann BP, and Austin JK. Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia*, 45(10):1261-1272, 2004.
- Gardiner JM. *Episodic memory and autonoetic consciousness: A first-person approach*. New York: Oxford University Press, 2002.
- Gardiner JM and Java RI. Recollective experience in word and nonword recognition. *Memory & Cognition*. 18(1):23-30, 1990.
- Gawryluk J and Mcglone J. Does the concept of emotional intelligence contribute to our understanding of temporal lobe resections? *Epilepsy & Behavior*, 11(3):421-426, 2007.
- Glogau S, Ellgring H, Elger CE, and Helmstaedter C. Face and facial expression memory in temporal lobe epilepsy patients: preliminary results. *Epilepsy & Behavior*, 5(1):106-112, 2004.
- Golouboff N, Fiori N, Delalande O, Fohlen M, Dellatolas G, and Jambaqué I. Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: Impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia*, 46(5):1415-1428, 2008.
- Helmstaedter C, Schoof K, Rossmann T, Reuner G, Karlmeier A, and Kurlmann G. Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 19(1):55-64, 2010.
- Jambaqué I, Dellatolas G, Dulac O, Ponsot G, and Signoret J-L. Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. *Neuropsychologia*, 31(12):1321-1337, 1993.
- Jambaqué I, Dellatolas G, Fohlen M, Bulteau C, Watier L, Dorfmueller G, Chiron C, and Delalande O. Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. *Neuropsychologia*, 45(12):2850-2862, 2007.
- Jambaqué I, Pinabiaux C, Dubouch C, Fohlen M, Bulteau C, and Delalande O. Verbal emotional memory in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: A first study. *Epilepsy & Behavior*, 16(1):69-75, 2009.
- Kaminer Y, Apter A, Aviv A, Lerman P, and Tyano S. Psychopathology and temporal lobe epilepsy in adolescents. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77:640-644, 1988.
- Loring DW and Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*, 62(6):872-877, 2004.
- Mabbott DJ and Smith ML. Memory in children with temporal or extra-temporal excisions. *Neuropsychologia*, 41(8):995-1007, 2003.

- Malkova L, Mishkin M, Suomi SJ, and Bachevalier J. Long-term effects of neonatal medial temporal ablations on socioemotional behavior in monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience*, 124(6):742-760, 2010.
- Málková L, Mishkin M, and Bachevalier J. Long-term effects of selective neonatal temporal lobe lesions on learning and memory in monkeys. *Behavioral Neuroscience*, 109(2):212-226, 1995.
- Mathews JR and Barch DM. Episodic memory for emotional and nonemotional words in schizophrenia. *Cognition & Emotion*, 18(6):721-740, 2004.
- McGaugh JL. Memory: A century of consolidation. *Science*, 287:248-251, 2000.
- Mitchell WG, Chavez JM, Lee H, and Guzman BL. Academic underachievement in children with epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 6(1):65-72, 1991.
- Murty VP, Ritchey M, Adcock RA, and LaBar KS. fMRI studies of successful emotional memory encoding: A quantitative meta-analysis. *Neuropsychologia*, 48(12):3459-3469, 2010.
- Nelson CA. The recognition of facial expressions in the first two years of life: mechanisms of development. *Child Development*, 58(4):889-909, 1987.
- Neshat-Doost HTN, Moradi AR, Taghavi MR, Yule W, and Dalgleish T. The development of a corpus of emotional words produced by children and adolescents. *Personality and Individual Differences*, 27(3):433-451, 1999.
- Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA, Cunnighal AM, Bleasel AF, and Bye AME. Memory function in childhood epilepsy syndromes. *Journal of Paediatric Child Health*, 40:20-27, 2004.
- Ochsner KN. Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *Journal of Experimental Psychology: General*, 129(2):242-261, 2000.
- Phelps EA, LaBar KS, and Spencer DD. Memory for emotional words following unilateral temporal lobectomy. *Brain Cognition*, 35(1):85-109, 1997.
- Reid SC, Salmon K, and Lovibond PF. Cognitive biases in childhood anxiety, depression, and aggression: Are they pervasive or specific? *Cognitive Therapy and Research*, 30(5):531-549, 2006.
- Reynolds CR and Richmond BO. What I think and feel: a revised measure of children's manifest anxiety. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6(2):271-280, 1978.
- Russell JA. A circumplex model of affect. *J.Pers.Soc.Psychol.* 1980;39(6):1161-1178.
- Sander D, Grandjean D, and Scherer KR. A systems approach to appraisal mechanisms in emotion. *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society*, 18(4):317-352, 2005.
- Schouten A, Oostrom KJ, Pestman WR, Peters ACB, and Jennekens-Schinkel A. Learning and memory of school children with epilepsy: a prospective controlled longitudinal study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44(12):803-811, 2002.
- Seidel WT and Mitchell WG. Cognitive and behavioral effects of carbamazepine in children: data from benign rolandic epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 14(11):716-723, 1999.
- Shaw P, Brierley B, and David AS. A critical period for the impact of amygdala damage on the emotional enhancement of memory? *Neurology*, 65(2):326-328, 2005.
- Tabert MH, Borod JC, Tang CY, Lange G, Wei TC, Johnson R, Nusbaum AO, and Buschsbaum MS. Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 39(6):556-573, 2001.
- Vasa RA, Pine DS, Thorn JM, Nelson TE, Spinelli S, Nelson E, Maheu FS, Ernst M, Bruck M, and Mostofsky SH. Enhanced right amygdala activity in adolescents during encoding of positively valenced pictures. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(1):88-99, 2011.
- Walpole P, Isaac CL, Reynders HJ. A comparison of emotional and cognitive intelligences in people with and without temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8):1470-1474, 2008.

- Williams J. Learning and behavior in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 4(2):107-111, 2003.
- Williams J, Steel C, Sharp GB, DelosReyes E, Phillips T, Bates S, Lange B, and Griebel ML. Anxiety in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 4(6):729-732, 2003.
- Wilson BA, Ivani-Chalian R, Besag FM, Bryant T. Adapting the Rivermead Behavioural Memory Test for use with children aged 5 to 10 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(4):474-486, 1993.
- WISC IV : *Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfant de 6 à 17 ans – 4^{ème} Edition*. Paris: ECPA, 2005.
- Yonelinas AP. The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46(3):441-517, 2002.

Figures

Figure 1: Percent of recognition hits of happy, fearful and neutral faces in TLR and NC groups for faces and words recognition tasks. NC = normal controls.

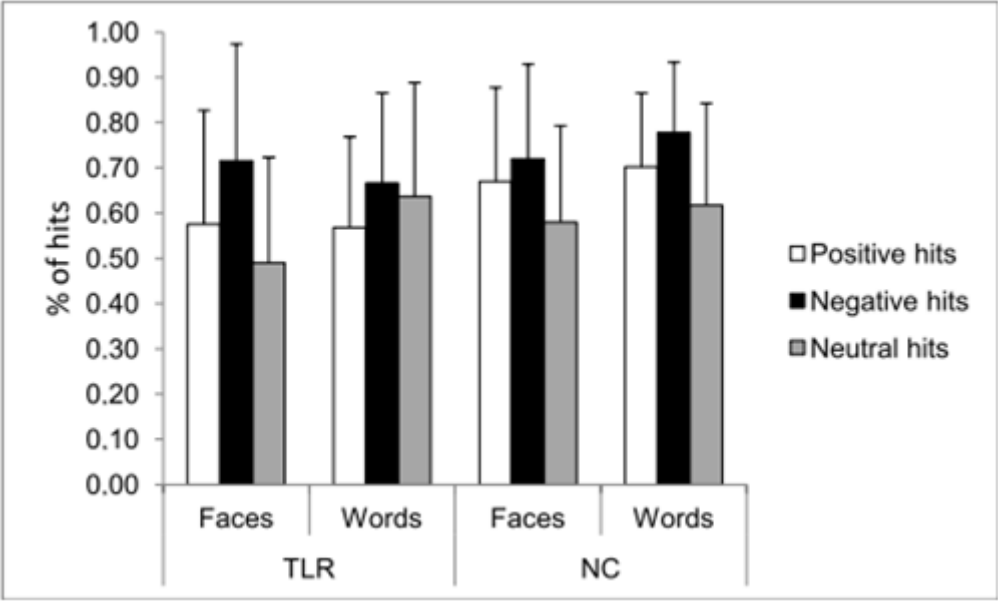
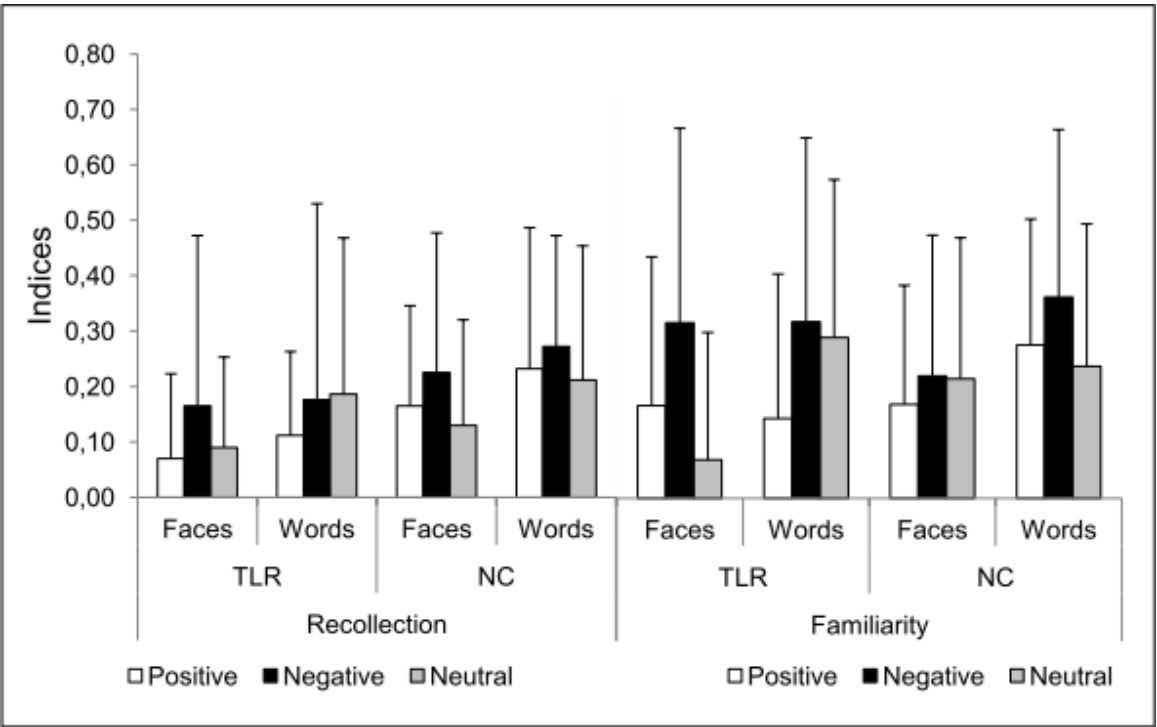


Figure 2: Recollection and familiarity indexes in TLR and NC groups for faces and words recognition tasks. NC = normal controls.



Tables

Table 1

Demographic, medical and neuropsychological outcomes in RTLR and LTRL groups.

	RTLR n=13 (3 girls)		LTLR n=12 (4 girls)	
Age at evaluation (in years)	12.56 ± 4.13 (8-18.5)		13.57 ± 3.27 (8.92-18.58)	
Age at onset (in years)	3.39 ± 2.14 (0.2-8)		2.65 ± 2.66 (0.1-10)	
Epilepsy duration (in years)	5.09 ± 2.17(1-9)		8.04 ± 2.42 (3-12)	
Age at surgery (in years)	9.03 ± 3.99 (4.17-14.75)		10.33 ± 3.85 (4.08-18.08)	
Delay post surgery (in years)	3.53 ± 1.91 (1.08-7.25)		3.44 ± 1.85 (1 – 6.25)	
AED	Yes: n=2		Yes: n=4	
	No: n=11		No: n=8	
IQs	Verbal: 95.44 ± 11.79 (70-110)		Verbal: 88.60 ± 14.46 (70-112)	
	Perceptual: 96 ± 15.81 (70-116)		Perceptual: 90.1 ± 12.24 (70-111)	
RBMT (z scores)	-1.18± 1.99 (-5.77- 0.93)		-2.47 ± 2.31 (-7.78- -0.1)	

Table 2

Correlations between age and experimental emotional memory scores for faces and words in NC and TLR groups.

		NC	TLR
Happy faces	Hits	0.54^{**}	0.15
	FR	0.34^{**}	-0.02
	Recollection	0.51^{**}	-0.08
	Familiarity	-0.06	0.18
Fearful faces	Hits	-0.01	0.19
	FR	0.42^{**}	-0.03
	Recollection	-0.07	-0.17
	Familiarity	-0.26[*]	0.22
Neutral faces	Hits	0.30[*]	0.13
	FR	0.01	0.13
	Recollection	0.06	0.06
	Familiarity	0.32[*]	0.09
Positive words	Hits	0.50^{**}	0.25
	FR	0.09	-0.41[*]
	Recollection	0.28[*]	0.39[*]
	Familiarity	0.36^{**}	0.35[*]
Negative words	Hits	0.45^{**}	0.19
	FR	0.08	-0.20
	Recollection	-0.16	-0.26
	Familiarity	0.22	0.34
Neutral words	Hits	0.40^{**}	0.16
	FR	0.01	0.08
	Recollection	-0.18	-0.22
	Familiarity	-0.10	0.25

*p<.05 **p<.01

NC = normal controls

Table 3

RTLr and LTLr scores on emotional measures.

		RTLr	LTLr
TREF E	Happiness	11.46 ± 1.33	11.18 ± 1.54
	Fear	9.77 ± 1.74	9.66 ± 1.96
	Neutrality	11.38 ± 1.12	9.73 ± 2.00
CBCL	Withdrawn	58.44 ± 7.62	58 ± 7.59
	Somatic problems	56.44 ± 6.67	53.7 ± 5.21
	Anxiety	60.92 ± 7.51	59.89 ± 7.03
	Social problems	58 ± 7.98	61.5 ± 10.38
	Thought problems	51.56 ± 3.09	59.8 ± 11.04
	Attentional problem	57.22 ± 7.03	62.3 ± 11.58
	Delinquency	54.89 ± 5.81	53.9 ± 4.65
	Agressive problem	50.78 ± 1.3	56.2 ± 7.62
RCMAS		53.23 ± 9.88	46.33 ± 13.30

Table 4

Assessment of the ability to identify happy, fearful and neutral expressions on TREFE: percent of normal RTL and LTL patients.

	RTL	LTL	Fisher exact test two-sided
Happiness	83.33%	72.73%	p=0.58
Fear	66.67%	54.55%	p=1.13
Neutrality	83.33%	72.73%	p=1.26

Table 5

Correlations – partialling out age effect – between experimental emotional memory scores for happy, fearful and neutral faces, and scores on TREFE, CBCL, and RCMAS in RTLr and LTLr groups.

RTLr									LTLr								
		TREFE	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL			TREFE	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL
		<i>Happiness</i>	<i>Withdrawn</i>	<i>Anxiety</i>	<i>Social problems</i>	<i>Thought problems</i>	<i>Attentional problems</i>	<i>Aggressive problems</i>			<i>Happiness</i>	<i>Withdrawn</i>	<i>Anxiety</i>	<i>Social problems</i>	<i>Thought problems</i>	<i>Attentional problems</i>	<i>Aggressive problems</i>
Happy faces	Hits	0.16	-0.06	-0.37	-0.06	0.21	-0.20	-0.52	-0.33	0.64*	-0.93**	-0.64*	-0.78**	-0.85**	-0.71**	-0.82**	-0.81**
	Rec	0.09	0.36	-0.06	-0.60	0.23	-0.19	-0.14	-0.06	0.29	-0.59	-0.12	-0.33	-0.47	-0.18	-0.53	-0.67*
	Fam	0.30	0.41	-0.07	0.11	0.44	0.20	-0.61	-0.34	0.10	-0.64	-0.52	-0.54	-0.63	-0.42	-0.42	-0.47
RTLr									LTLr								
		TREFE	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL			TREFE	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL
		<i>Fear</i>	<i>Withdrawn</i>	<i>Anxiety</i>	<i>Social problems</i>	<i>Thought problems</i>	<i>Attentional problems</i>	<i>Aggressive problems</i>			<i>Fear</i>	<i>Withdrawn</i>	<i>Anxiety</i>	<i>Social problems</i>	<i>Thought problems</i>	<i>Attentional problems</i>	<i>Aggressive problems</i>
Fearful faces	Hits	0.13	0.59	0.20	0.17	0.35	0.25	-0.21	0.16	0.59	-0.05	-0.37	-0.12	-0.17	-0.11	-0.20	-0.29
	Rec	0.19	-0.27	0.31	-0.02	-0.58	-0.56	-0.21	0.06	-0.23	-0.28	-0.45	-0.18	-0.14	-0.35	-0.22	-0.26
	Fam	0.07	0.29	0.17	0.29	0.61	0.32	-0.33	0.19	0.72*	0.06	-0.50	0.06	0.12	0.19	0.09	0.19

Rec = recollection; Fam = familiarity; *p<.05 **p<.01

Title

**Emotional modulation of memory-related activation (EMMA) across development:
Maturation gradient in medial temporal lobe and amygdala specialization.**

Authors

**Charlotte Pinabiaux¹²³⁵, Lucie Hertz-Pannier¹²³, Catherine Chiron¹²³⁴, Sébastien
Rodrigo¹²³, Isabelle Jambaqué¹⁵ and Marion Noulhiane^{1235*}.**

Authors affiliations

1. Inserm, U663, Paris, F-75015 France; University Paris Descartes, Paris, F-75005 France
2. Frederic Joliot Hospital and Neurospin, I2BM, DSV, CEA, Gif sur Yvette, France
3. IFR49, Saclay, France
4. APHP, Necker Hospital, Neuropediatric dpmt, Paris, France
5. UFR Psychology, Paris Descartes University, Boulogne-Billancourt, France

Abstract

Enhanced memory for emotional faces is central in the development of adaptive social interplays. Few studies have explored during development the modulatory role of amygdaloïd complex (AC) on memory recognition sustained by medial temporal lobe (MTL) and prefrontal cortex (PFC). We studied in 24 children and adolescents (8-17 years) Emotional Modulation of Memory-related Activation (EMMA) related to fearful faces in Regions of interest of the MTL and PFC. We showed : i) a caudo-rostral gradient of functional maturation in MTL; ii) a developmental shift of left AC modulatory activation from centro-mesial nuclei in children to baso-lateral nuclei in adolescents, together with a decreased activation in left entorhinal cortex, which constitutes a developmental node; iii) a more 'economic' network in adolescents than in children. Altogether, this dynamics sustains emotional faces expertise, which progressively disengages from verbal labeling. These findings open the study of the adverse cognitive manifestations of neuro-developmental disorders.

Key-words: emotional modulation of memory, fear faces, medial temporal lobe, amygdaloïd complex, children, adolescents.

Introduction

Emotional modulation on memories is critical for the development of recognition memory, which participates to the edification of the identity and to social interactions implying efficient processing of facial emotional expressions. Neural network of recognition memory of emotional stimuli includes medial temporal lobe (MTL) and prefrontal cortex (PFC), which are both modulated by the baso-lateral nuclei of Amygdaloïd Complex (AC), as revealed in animals ¹⁻³ and in adult humans processing emotional facial expressions, especially fear ⁴. While imaging studies have highlighted the structural development of MTL in childhood (e.g. ⁵), few have studied its functional maturation in memory acquisition, and particularly in the emotional modulation of recognition memory ^{6, 7}.

MTL structures, i.e. hippocampus, and surrounding cortices including entorhinal, perirhinal, parahippocampal and temporopolar cortices, are known to distinctly contribute to recognition memory in adults ⁸⁻¹¹. Recognition memory network also includes the PFC and thalamus, which are both highly connected with the hippocampus and parahippocampal gyrus ¹². Using fMRI, authors have reported discrepant results using on age-related changes from childhood to adulthood in these structures ¹³⁻¹⁷. Besides, the structural maturation of MTL structures is non linear, which leads to distinctly consider hippocampal subregions in developmental studies ⁵. Moreover, the development of neural networks sustaining the relationship between recognition memory and emotional stimuli remains unclear, especially concerning the modulatory role of AC during childhood.

The role of MTL in emotional modulation of memory during adolescence has been underlined in one neuropsychological study ¹⁸. Two fMRI studies have addressed emotional modulation effects on the development of recognition memory networks, but in adolescents only. Nelson et al. showed that memory enhancement for emotional faces was similar in adults and adolescents but with greater cerebral activations in adolescents ⁶. Surprisingly, in both groups was bilateral amygdala activation elicited by successful encoding of neutral faces but not emotional faces. More recently Vasa et al. showed that adolescents and adults differentially engaged AC during successful encoding of emotional pictures. Right AC was more engaged in adolescents than in adults for positive – but not for fearful – images ⁷. No age-related changes were found in hippocampus and authors did not reported specific basolateral activation in AC, contrarily to findings in adults ^{4, 19}.

Our aim was to further characterize the age-related changes in the neural networks sustaining the emotional modulation of fearful face memory from childhood to the end of adolescence. We investigated Emotional Modulation of Memory-related Activation (EMMA) using a double approach of whole brain mapping, and detailed analysis of Regions Of Interest (ROI) in both MTL structures (hippocampus head, body and tail, temporopolar, perirhinal, entorhinal, parahippocampal cortices, AC nuclei) and PFC. We assumed that AC modulation of MTL and PFC structures would vary with age when successfully encoding fearful faces. In particular, we attempted to observe AC baso-lateral nuclei involvement in fear memory modulation from childhood. This early baso-lateral nuclei maturation would support the development of fear faces memory network within MTL and PFC.

Results

Behavioral results (Fig 2)

Recognition accuracy was similar in both groups, and Eeffect (percent of fearful recognition minus percent of neutral recognition) was not correlated with age ($\rho=-.27$, ns). In children, there were more false recognitions than in adolescents ($t(22)=2.55$, $p=.0091$),

and these were more frequent for fear faces than for neutral faces (41 vs. 29%, $t(11)=3.26$, $p=.0038$) whereas there was no difference in adolescents (23 vs. 20%, $t(11)=0.65$, ns).

Still, age and emotional expression significantly interacted during the recognition test ($F(1,22)=5.38$, $p=.030$). Fear faces (mean=.56 \pm .13) were more accurately recognized than neutral (mean=.49 \pm .24) faces in adolescents ($t(11)=2.98$, $p=.0063$) but not in children (fear: mean=.58 \pm .10, neutral: mean=.58 \pm .14, $t(11)=0.169$, ns).

Insert Figure 2 about here

Neuroimaging results

Whole brain analysis (Table 1) –The EMMA contrast showed stronger activation in Ado than in Ch within the left amygdala and the right thalamus. Conversely, a larger network was activated in Ch than in Ado, comprising right hippocampus and middle temporal gyrus, bilateral anterior insula (especially left), right cuneus and precuneus, and bilateral middle occipital gyri, and right cerebellum.

Insert Table 1 about here

The mean contrast values extracted from supra-threshold clusters in the Ado > Ch contrast all positively correlated with age. Conversely, those extracted from supra-threshold clusters in the Ch > Ado contrast correlated negatively with age (Table 1). We did not find any correlation between activations and EMeffect.

ROI analysis (Table 2, Fig 3 and 4) – **MTL ROIs** showed age-dependent EMMA with stronger activation in Ch than in Ado in bilateral temporopolar cortex, bilateral perirhinal cortex, hippocampal subdivisions (head, body bilaterally and right tail), and left entorhinal cortex (Table 2). In addition, we found significant negative correlations with age in bilateral temporopolar cortex (right $\rho=-.73$, $p=.000051$; left $\rho=-.80$, $p=.000002$), bilateral perirhinal cortex (right $\rho=-.42$, $p=.046$; left $\rho=-.46$, $p=.024$), bilateral head of the hippocampus (right $\rho=-.44$, $p=.03$; left $\rho=-.53$, $p=.008$) and body (right $\rho=-.60$, $p=.002$; left $\rho=-.54$, $p=.007$) and in left entorhinal cortex ($\rho=-.70$, $p=.00014$) and left AC ($\rho=-.60$, $p=.002$). No significant correlations were however elicited in tail of the hippocampus (right $\rho=-.28$, ns; left $\rho=-.16$, ns) and parahippocampal cortex (right $\rho=-.12$, ns; left $\rho=-.15$, ns). Besides, we found an intra-hippocampal gradient of activation in Ado (but not in Ch): the head of hippocampus was more activated bilaterally (mean contrast value=-.91 \pm .48) than the body (mean contrast value=-1.51 \pm .76; $Z=3.36$; $p=.00039$) or the tail (mean contrast value=-.84 \pm 0.87; $Z=2.06$; $p=.020$). Other intra-group comparisons of MTL structures were not significant in both groups. Finally, no significant left-right differences were found in the MTL structures except in the entorhinal cortex, that proved more sensitive to age on the left side than on the right.

Insert Figure 3 about here

AC ROIs showed age-dependent EMMA on the left side only. Ch and Ado engaged left AC, but the superimposition of activations from the two groups revealed that centro-mesial nuclei were specifically activated in Ch while baso-lateral nuclei activations were found in Ado (Fig. 3). Concomitantly, we found a significant positive correlation with age in baso-lateral nuclei ($\rho=.47$; $p=.020$) along with a negative one in centro-mesial nuclei ($\rho=-.48$; $p=.018$).

Insert Figure 4 about here

PFC ROIs showed age-dependent EMMA in anterior cingulate cortex, which was more engaged in Ch group (mean contrast value= $1.26 \pm .24$) than in Ado (mean contrast value= $-.41 \pm .07$; $Z=-2.42$; $p=.015$). A similar but non-significant age effect was observed in ventromedian PFC (mean contrast values= $.79 \pm .14$ vs. $.12 \pm .12$; $Z=-1.59$; ns), and no differences were found in dorsolateral PFC (mean contrast values= $.79 \pm .14$ vs. $.12 \pm .12$; $Z=0.75$; ns). Whichever the PFC ROIs, no activations were found in the opposite contrast. Furthermore, correlation analysis revealed a significant correlation between age and EMMA in the anterior cingulate cortex ($\rho=-.50$; $p=.014$) but neither in the ventromedian PFC ($\rho=-.27$; ns) nor dorsolateral PFC ($\rho=-.27$; ns). No significant left-right differences were found in PFC ROIs for all analyses.

Discussion

The aim of this study was to clarify age-related changes in neural networks of fear faces recognition memory, and especially to elucidate the role of the AC in modulating memories across development. The main findings revealed that the development of fear face memory implies a balance between kinetic phenomena: i) the functional maturation of MTL recognition memory structures shows an age-related caudo-rostral gradient with early parahippocampal cortex maturation contrasting with later temporo-polar cortex one; ii) left AC modulatory activity undergoes a critical developmental shift as illuminated by the activation pattern in centro-mesial nuclei in children but baso-lateral ones in adolescents, together with decreasing left entorhinal cortex activation; iii) with age, MTL and PFC structures are less engaged, reflecting an 'economic' dynamics of networks across development. Most importantly, these functional activity changes reflect the plasticity of neural memory networks during development rather than modifications in memory accuracy.

Firstly, our results clarify the crucial role of MTL structures for emotional memories during development. Using a specific MTL ROIs approach combined with the sensitivity of a paradigm using facial expressions, our results reveal a caudo-rostral developmental gradient. Activations in hippocampal tail and parahippocampal cortex were stable within this age range, whereas activations in temporopolar, perirhinal and entorhinal cortices, as well as hippocampal head and body, decreased with age. Caudally, the stability of PHC activations in memory of fearful faces across ages extends the results of a previous study¹³, who pointed out the functional maturity of this structure in recognition memory from 8 years of age. Previous fMRI studies of developmental networks of emotional memories did not elicit age-related hippocampal activity^{6, 7} while those of recognition memory showed age-related decrease of hippocampal activity^{14, 16}. Here, we underlie the differential contribution to memory development of hippocampal parts (i.e., the importance of the head and the body in comparison with the tail) via our specific hippocampal sub-regions ROI analyses. Following, the perirhinal and temporopolar cortices displayed similar activation patterns, in line with their comparable cytoarchitecture characteristics²⁰. The perirhinal cortex is functionally critical in the ventral stream, and contributes to faces recognition²¹. Furthermore, our results confirm the crucial contribution of temporopolar cortex in memory of emotional faces from childhood to adolescence⁶. Temporopolar cortex has been described in adult literature as being implicated in emotional processes, in face recognition as well as in binding complex perceptual inputs to visceral emotional responses²². In adolescents, the age-related caudo-rostral gradient is associated with a segregation in sensitivities of MTL structures to neutral and emotional stimuli: head of hippocampus was more activated than body and tail during successful encoding of fearful faces whereas it was not the case in children. We extend the results of Dolcos, Labar and Cabeza¹⁹ who also suggested a neutral vs emotional memory segregation in adults within the parahippocampal gyrus, where the caudal parahippocampal cortex would be sensitive to neutral stimuli, while the entorhinal cortex would be more sensitive to emotional ones. In this vein, we observed an analogous developmental EMMA pattern in entorhinal cortex and AC, which suggests that the entorhinal cortex may act like a privileged partner of AC in the emotional modulation of memory activity during development.

Secondly, we highlight a differential involvement of AC nuclei in memory modulation according to age. Sensitivity of AC is greater for fear². By focusing on fearful expression, we capture specific developmental changes within nuclei of AC, leading to a refinement of our initial assumption. Successful encoding of fear faces specifically engaged baso-lateral nuclei in adolescents reinforcing results in adults (e.g. ^{4, 19}). But our study also revealed the engagement of the centro-mesial nuclei in children. In agreement with their anatomical arrangement, cytoarchitecture and connectivity with hypothalamus, involvement of centro-mesial nuclei of AC in children may reflect the engagement of vegetative emotional processes²³⁻²⁵. Our results extend to childhood and adolescence the left lateralization of AC activation observed in adults by Dolcos, LaBar and Cabeza¹⁹ in emotional memory modulation. AC and entorhinal cortex were the only regions showing lateralized developmental EMMA effects, which may reflect changes in resorting to verbal strategies in the emotional modulation of memories. These results suggest that the maturation of MTL neural network modulated by AC allows the acquisition of emotional faces expertise, which would become progressively independent of verbal labeling of emotional expressions. However, so far no consensus has emerged about lateralization of AC activations in adults, probably due to methodological issues, such as semantic demands of tasks²¹.

Thirdly, we find age-related activity in PFC, known to be associated to MTL in memory network. We observe a lack of activity of PFC in adolescents contrasting with the involvement of anterior cingulate cortex and right ventromedian PFC in children. This greater involvement of emotional system involving AC compared to regulatory PFC system agrees with neurobehavioral models stating that adolescence is characterized by a discrepancy between cognitive-regulatory systems involving PFC and sub-cortical emotional systems involving AC²⁶⁻³⁰.

Finally, whole brain analyses reveal that extra-MTL and extra-PFC areas are more strongly activated in children than in adolescents. This activation pattern concerned insular areas, which are involved in internal body sensation for memory of fear faces in younger children, as described in adults for negative photographs and retrieval of traumatic autobiographical memories^{31, 32}. Cerebellum activations in children may be considered as reflecting use of sensorimotor imagery, such as imagined speech³³. A posterior network was also more engaged in children, possibly reflecting the involvement of perceptual systems¹⁵. Ventral stream, cuneus and precuneus activations indicate that successful encoding of fear faces may require more visual attentional resources and visuo-spatial imagery in children compared with adolescents^{21, 34}. Our encoding task may have emphasized such visuo-attentional demands in children. Thalamic activations were significant in both groups, which reinforce the role of diencephalon in memory networks across childhood and adolescence, whatever the involvement of emotions^{12, 14}.

We had to deal with some variability of BOLD signal in children. Use of non-parametric analyses allowed us to compute group comparisons for small samples without being under the normality assumption^{35, 36}. Our definition of age group was stated *a priori*, in order to constitute homogeneous groups in terms of number of subjects (n=12) and age range (4 years). Group comparisons showed developmental differences, which were confirmed by correlational analyses.

Conclusions

This study provides new developmental data on emotional modulation of memory. We highlight a caudo-rostral gradient of functional maturation in MTL recognition memory structures, modulated by left AC nuclei, which shifts from centro-median nuclei in children to baso-lateral nuclei in adolescents, similarly to adults. Within MTL memory network, left AC, together with left entorhinal cortex, constitutes a crucial developmental node. The evolution of this network is characterized by an 'economic' dynamics in the whole brain across

development. The maturation of this network allows the acquisition of emotional faces expertise, which would become progressively independent of verbal labeling of emotional expressions. Our findings may have substantial applications to investigate neurodevelopmental pathology, which may result in memory and emotional dysfunction.

Acknowledgments

This work was supported by a PhD grant to C. Pinabiaux and a BQR grant to Pr. I. Jambaqué from the Paris Descartes University. We thank Dr. S. Mériaux and Dr. A.-D. Devauchelle for their helpful advices on fMRI statistical analysis and comments.

Authors contributions

C.P, I.J, L.H.P., S.R. and C.C. conceived the experiments. C.P. designed and performed the experiments. C.P. and M.N. analyzed data. M.N. manually delimited Regions of Interest. C.P., M.N., L.H.P., C.C. and I.J. co-wrote the paper, discussed results, and commented on the manuscript.

Figures Legends

Figure 1. Experimental design: Encoding phase.

Figure 2. Behavioral results: Hits, False Recognition (FR) for fearful and neutral faces in Ch (8-12 years) and Ado (13-17 years) groups. In Ado group, fearful faces are better recognized than neutral ones, whereas it is not the case in Ch group. In Ch group, there is more FR of fearful faces than neutral ones, whereas it is not the case in Ado group. [* $p < .05$; ** $p < .01$]

Figure 3. Age-related activations of the EMMA (Emotional Modulation of Memory-related Activation) contrast in MTL ROIs. (a) A 3D view of the MTL ROIs in one representative subject; (b) Non-parametric correlations between age and EMMA contrast: caudo-rostral maturation gradient in MTL. There is a caudo-rostral developmental gradient with no correlation in HT and PHC but strong negative correlations in HB, HH, PRC and TPC. ; (c) Non-parametric correlations between age and EMMA in EC and AC. EC and AC are the only structures showing left lateralized negative correlations. Abbreviations = LH = left hemisphere; RH = right hemisphere; TPC = temporo-polar cortex; PRC = perirhinal cortex; EC = entorhinal cortex; AC = amygdaloïd complex; HH = hippocampal head; HB = hippocampal body; HT = hippocampal tail; PHC = parahippocampal cortex. [* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$].

Figure 4. Age-related activations of the EMMA (Emotional Modulation of Memory-related Activation) contrast in left Amygdaloid Complex. (a) A 3D representation of EMMA in baso-lateral and mesio-central nuclei of the left amygdaloïd complex; (b) Non-parametric correlations between age and EMMA contrast in activated subregions of left amygdaloïd complex: negative correlation in mesio-central nuclei and positive correlation in baso-lateral nuclei. Activations in centro-mesial nuclei are specific of children whereas activations in baso-lateral nuclei become latter specific of adolescents [* $p < .05$].

Figures

Figure 1.

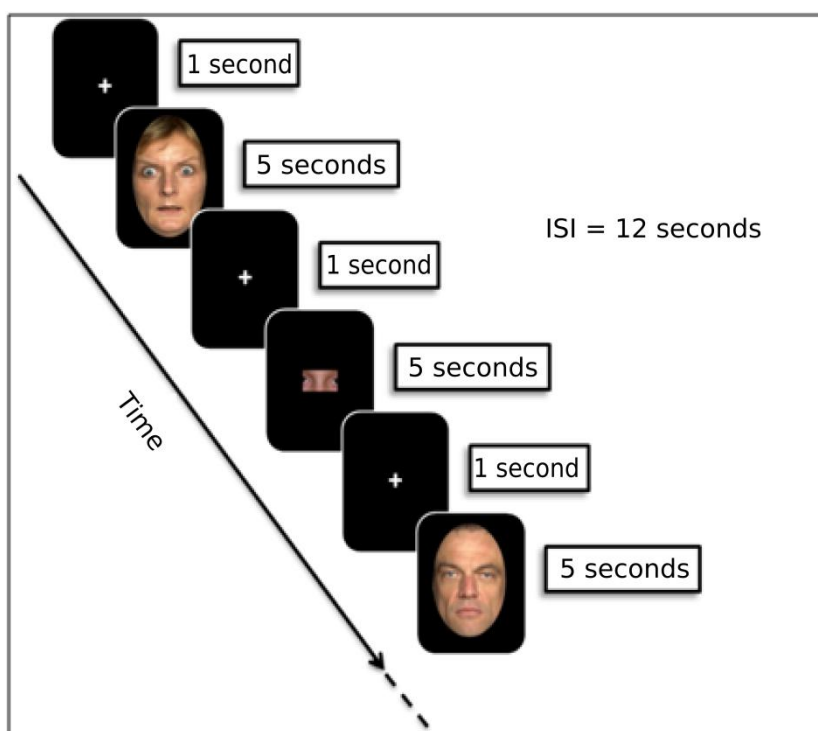


Figure 2.

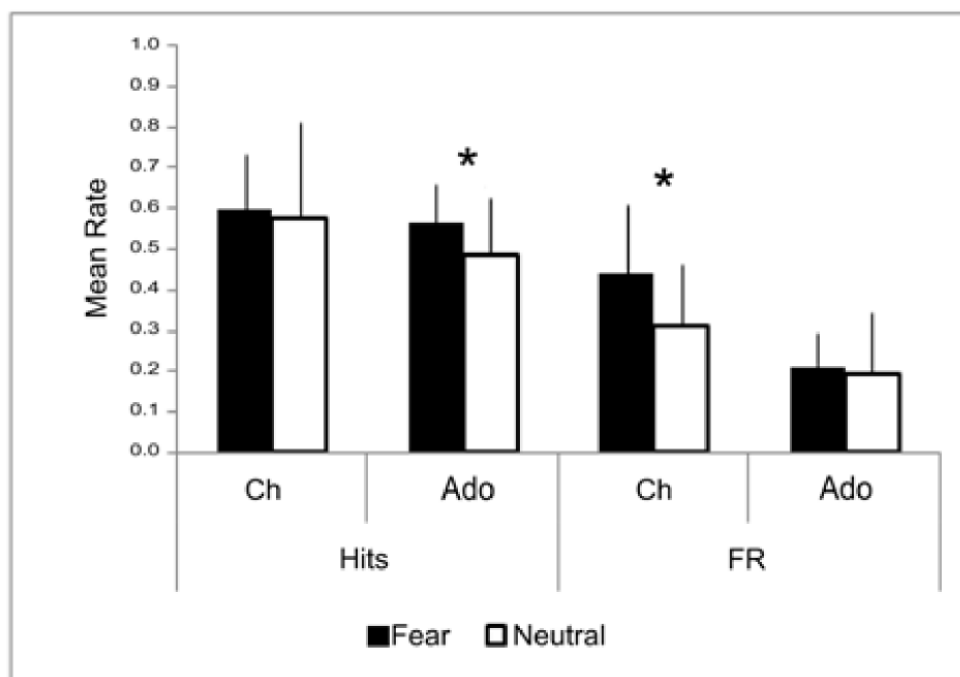


Figure 3.

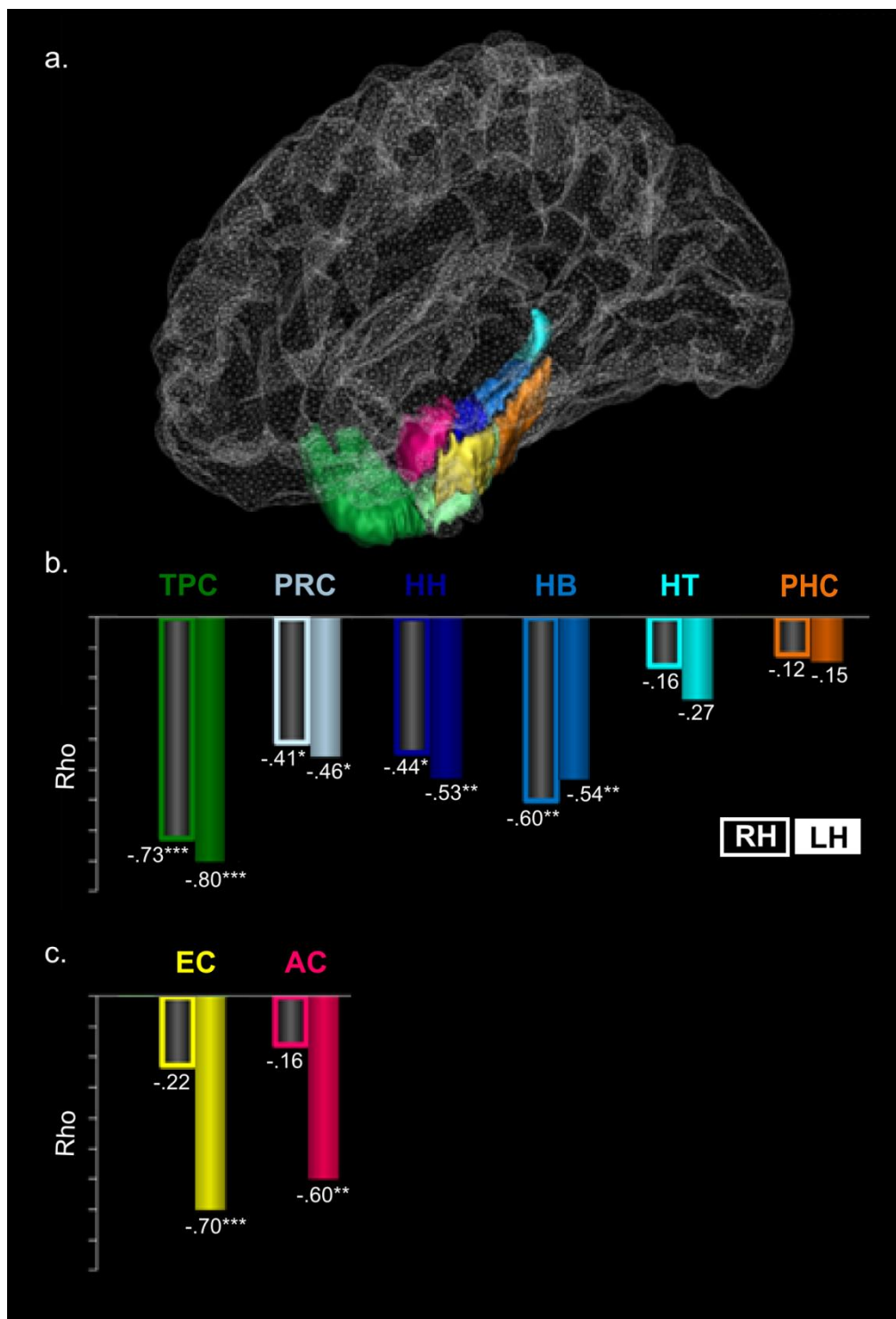
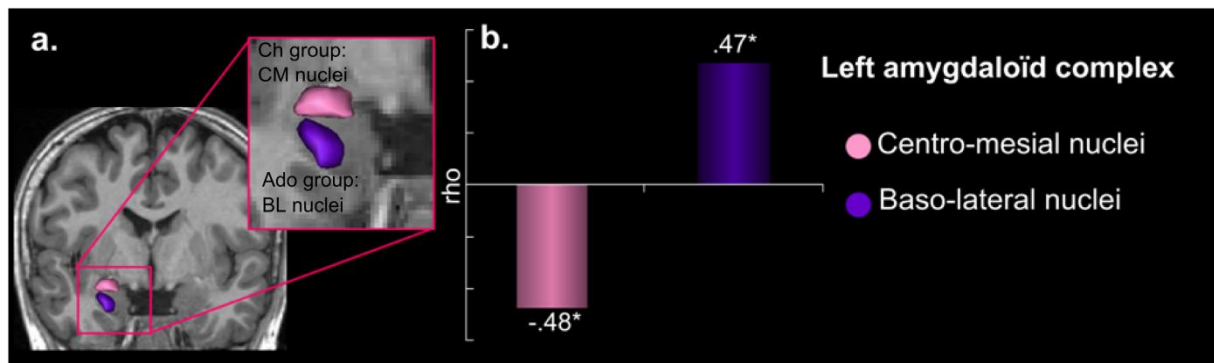


Figure 4.



Tables

Table 1.

Age-related effects on the EMMA contrast (Dm fear > Dm neutral).

Whole brain analysis

Regions	X	Y	Z	Cluster size	T value	Z value	p	Correlation with age (rho)
Ado > Ch								
Left Amygdala	-21	0	-24	6	1.313	2.967	0.00151	0.525**
Right Thalamus	18	-36	12	11	1.259	2.863	0.00210	0.410*
Ch > Ado								
Left Anterior Insula	-33	15	3	45	2.710	7.267	0.00000	-0.513*
Right Anterior Insula	42	24	-3	25	2.130	4.378	0.00001	-0.538**
Right Hippocampus	36	-15	-12	6	1.879	3.963	0.00004	-0.551**
Right Middle Temporal Gyrus	54	-33	-12	10	1.469	3.445	0.00029	-0.480*
Right Thalamus	18	-15	-9	6	1.797	3.859	0.00006	-0.720***
Right Putamen	33	-6	-9	8	1.612	3.562	0.00018	-0.489*
Right Precuneus	12	-69	18	13	1.860	3.927	0.00004	-0.545**
Left Middle Occipital Gyrus	-45	-75	12	5	1.469	3.301	0.00048	-0.497*
Right Middle Occipital Gyrus	30	-72	21	7	1.663	3.658	0.00013	-0.419*
Right Lingual Gyrus	24	-57	-6	6	1.544	3.446	0.00028	-0.562**
Right Cuneus	18	-90	18	11	1.934	3.976	0.00004	-0.472*
Right Cerebellum	3	-72	-30	22	1.976	4.065	0.00002	-0.662***

* p<.05; ** p<.01; *** p<.001

Table 2.

Mean contrast values of EMMA in MTL ROIs in both groups.

		Ch		Ado		Z	p (Mann Whitney tests)
		Mean contrast value	s.d.	Mean contrast value	s.d.		
Temporo-polar cortex	Left	1.02	0.45	-0.29	0.18	4.86	<.000001
	Right	1.28	0.60	-0.51	0.25	5.20	<.000001
Perirhinal cortex	Left	0.16	0.46	-0.58	0.44	3.45	.00028
	Right	0.85	0.62	0.26	0.42	2.51	.0060
Entorhinal cortex	Left	0.44	0.30	-0.49	0.22	4.80	<.000001
	Right	0.57	0.33	0.53	0.46	0.23	ns

Amygdaloïd complex	Left	0.55	0.35	-0.63	0.24	4.99	<.000001
	Right	0.57	0.49	0.50	0.38	0.39	ns
Hippocampal head	Left	0.13	0.40	-0.65	0.34	2.93	.0017
	Right	0.21	0.71	-1.16	0.63	4.01	.000030
Hippocampal body	Left	-0.05	0.41	-0.85	0.44	3.76	.000085
	Right	0.44	0.44	-2.18	1.08	4.77	<.000001
Hippcampal tail	Left	-0.10	0.53	-0.46	0.34	1.55	ns
	Right	0.67	1.05	-1.21	1.39	3.27	.00054
Parahippocampal cortex	Left	-0.63	0.98	-1.15	0.40	1.57	ns
	Right	-0.59	0.81	-0.88	0.43	1.08	ns

Methods

Participants

A total of 24 healthy participants aged 12.87 ± 2.87 years (mean \pm s.d. ; age range 8-16.83 years, male/female 13/11, 18 right handed) were included. None had history of neurological or psychiatry illness. To assess the spatial changes of involved structures with age, the population was split in two groups: the group of children (Ch), from 8 to 12 years ($n = 12$, 5 girls, mean \pm s.d age = 10.46 years, ± 1.64 years) and the group of adolescents (Ado), from 13 to 17 years ($n=12$, 6 girls, mean age =15.28 years ± 1.40 years).

The study was approved by the ethical committee (CPP Ile de France VI, Protocole C08-12, ID RCB: 2008-A00683, Paris, France) and informed consent was obtained from all parents and subjects.

Material and experimental design

Material - Stimuli were adult fearful (54) and neutral (54) faces selected from the FACES database³⁷. To optimize attention on the facial emotional expression, we surrounded faces with a black mask, hiding hair, ears or neck as in a previous study³⁸ (Fig 1). Arousal was previously rated on a 5 point scale by 15 young adults (mean age 22 years ± 1.78). As expected, fearful faces were rated as more arousing (mean rate: 4.64 ± 0.9) than neutral ones (mean rate: 1.52 ± 0.11).

Experimental design

The study was introduced to parents and children as a way to explore neural basis of memory during development. In this aim, the paradigm included two phases: (1) the encoding phase was performed in the MRI scanner using an event related fMRI paradigm followed by (2) the subsequent recognition phase performed outside the scanner. Participants were not aware of this subsequent recognition memory test. Before scanning, participants were trained to the encoding task on a laptop with different stimuli. For younger children, the training session also took place in a fake “Zero Tesla” MRI so they could become familiar with the machine, the noise, the response remote, and to train them to stay still.

Figure 1 displays the fMRI experimental design.

Insert Figure 1 about here.

Encoding phase – Scanning session was divided in 6 runs of 24 trials each. A total of 36 fearful and 36 neutral faces were presented twice – run 1-3: first presentation; run 4-6: second presentation – to gain statistical power and to promote subsequent memory. An instruction screen was presented for 7 200 ms at the beginning of each run. During each trial (12000ms), participants saw the face presented for 5 000 ms, preceded and followed by a fixation cross for 1 000 ms. Participants were asked to memorize the faces. To promote in depth encoding, the child was presented after each face with an image containing one face part, and was asked to indicate whether or not it belonged to the face presented immediately before by pressing a right (yes) or left (no) one-button remote (Fig. 1). In half the trials, the part belonged to the previous face, and the types of part were balanced across trials. The responses were qualitatively checked on line to control for attention, but were not analyzed further.

Recognition phase – Outside the scanner, a surprise recognition memory test was proposed 30 minutes after the end of the encoding phase. In this second phase, the 72 previously presented faces and 36 foiled faces – 18 fearful and 18 neutral– were randomly presented one by one on a computer screen. Participants judged each item as new or old using the keyboard, without time constraints.

Imaging procedure

Images were acquired on a 3-T Siemens Magnetom Trio scanner. High resolution 3D IR–prepped T1-weighted anatomic scans were first acquired (repetition time = 2 300 ms, echo time = 3 ms, TI : 900 ms, 256-mm field of view, matrix 240 X 256, 160 sagittal slices, 1 x 1 x 1.1 mm³) in 7 min 46 s. During encoding, 123 T2*-weighted EPI images were acquired during each run (TR = 2 400 ms, TE = 30 ms, 192-mm FOV, 64 X 64 matrix, 81° flip angle, 40 axial slices, 3 mm isotropic, 5 min 2 sec). Three initial volumes were discarded to allow for T1 equilibration.

Data were preprocessed and analyzed using SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Differences in slice acquisition timing were corrected by resampling all slices in time to match the middle slice. Functional volumes were spatially realigned to correct for motion artifacts. Images were then spatially normalized in a same stereotaxic space using a peadiatric template created with the TOM toolbox³⁹ that matches ages of participants. Finally, images were smoothed using a 5-mm isotropic Gaussian filter.

Data analysis

Behavioral data – Data were analyzed in Statistica (www.statsoft.com). Percents of correct and false recognition were collected and averaged in each age group. First, ANOVAs were applied to these data with age – Ch versus Ado group – as between subjects factor, and emotional expression – fearful versus neutral – as within subject factor. One-tailed Student t-tests were further performed to examine global and interactions effects. Second, non parametric Spearman's correlations (rho) were computed to establish the relationship between age and emotional memory effect – EMeffect – defined as the difference between percents of correct recognition of fearful and neutral faces.

fMRI data - Individual GLM-based analyses were conducted in the TOM peadiatric template space, using SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Trials were categorized in 4 possible types determined by emotional expression and recognition status (Fear hits, fear misses, neutral hits and neutral misses) and regressor functions were constructed for each trial type. Linear combination of the regressors was used to define the contrast of interest called EMMA, for Emotional Modulation of Memory-related Activation, which is based on the differential neural activity on memory Dm, such as Dm=hits-misses⁴⁰ (Paller & Wagner, 2002) for fear and neutral faces: EMMA = Fear Dm > Neutral Dm, Individual analysis was done using a fixed-effects model across the 6 sessions. Individual contrasts were then used in a second-level group analysis using a mixed-effects (MFX) analysis with DISTANCE toolbox for SPM5^{35, 36}. This MFX model allows taking into account the error measure on blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast in data with high inter-subject variability^{35, 36}. Permutation t-test (one million of permutations) was then computed to compare activations between Ch and Ado groups. Permutation analyses were conducted under non-parametric assumption and were well fitted for multiple comparisons⁴¹.

Whole brain analysis - Whole brain contrast maps were compared between groups using, at the voxel level, an uncorrected height threshold of $p < 0.01$, and a cluster size threshold of >5 contiguous voxels. Mean contrast values were extracted from supra-threshold clusters of each subject using MarsBar toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>). We then performed

non-parametric correlation analyses (rho Spearman's coefficient) between these contrast values and age to circumvent the age group split.

ROI analysis - Eight ROIs were manually delineated (M.N.) in the MTL on both sides according to landmarks described in previous studies^{42, 43}: AC, hippocampus head, body, and tail, entorhinal, perirhinal, parahippocampal and temporopolar cortices. The ROI boundaries were identified in each subject using anatomical landmarks^{20, 44, 45} taking into account the hippocampal development⁴⁶. To deal with age-dependent volume changes, ROIs were separately manually drawn on three subjects of each group (the youngest, the oldest and the median). ROIs from these subjects were then coregistered to create a template for further spatial normalization. To investigate activation in AC nuclei, the AC ROIs were additionally divided into four quadrants¹⁹. In addition, three ROIs on the prefrontal cortex on both sides— anterior cingulate cortex, ventromedian PFC, dorsolateral PFC – were obtained with wfu-pickatlas toolbox (http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/). While PFC continues to mature until late adolescence⁴⁷, its growth is very limited in this age range, and use of adult ROIs is common in the developmental fMRI literature (e.g. ^{6, 30}). Activations within all ROIs were compared using the DISTANCE toolbox as described above. Mean contrast values were extracted from ROIs in each subject using MarsBar toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>), were compared between groups using Mann-Whitney tests and between ROIs in each individual using Wilcoxon tests, and were also correlated with age (rho Spearman's coefficient).

References

1. Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.* 1998;21:294-299.
2. McGaugh JL. The Amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing stimuli. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:1-28.
3. Roozendaal B, McGaugh JL. Memory modulation. *Behavioral Neuroscience.* 2011;125:797-824.
4. Sergerie K, Lepage M, Armony JL. A process-specific functional dissociation of the amygdala in emotional memory. *J Cogn Neurosci.* 2006;18:1359-1367.
5. Gogtay N, et al. Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus.* 2006;16:664-672.
6. Nelson EE, et al. Developmental differences in neuronal engagement during implicit encoding of emotional faces: An event-related fMRI study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44:1015-1024.
7. Vasa RA, et al. Enhanced right amygdala activity in adolescents during encoding of positively valenced pictures. *DevCogn Neurosci.* 2011;1:88-99.
8. Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:51-61.
9. Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci.* 2007;11:379-386.
10. Montaldi D, Mayes AR. The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus.* 2010;20:1291-1314.
11. Wixted JT, Squire LR. The medial temporal lobe and the attributes of memory. *Trends Cogn Sci.* 2011;15:210-217.
12. Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci.* 2006;10:455-463.
13. Ghetti S, DeMaster DM, Yonelinas AP, Bunge SA. Developmental differences in medial temporal lobe function during memory encoding. *J Neurosci.* 2010;30:9548-9556.
14. Maril A, et al. Developmental fMRI study of episodic verbal memory encoding in children. *Neurology.* 2010;75:2110-2116.
15. Maril A, et al. Event congruency and episodic encoding: a developmental fMRI study. *Neuropsychologia.* 2011;49:3036-3045.

16. Menon V, Boyett-Anderson JM, Reiss AL. Maturation of medial temporal lobe response and connectivity during memory encoding. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;25:379-385.
17. Ofen N, Kao YC, Sokol-Hessner P, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JDE. Development of the declarative memory system in the human brain. *Nat Neurosci*. 2007;10:1198-1205.
18. Jambaqué I, *et al*. Verbal emotional memory in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: A first study. *Epilepsy Behav*. 2009;16:69-75.
19. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*. 2004;42:855-863.
20. Insausti R, *et al*. MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:659-671.
21. Murty VP, Ritchey M, Adcock RA, LaBar KS. fMRI studies of successful emotional memory encoding: A quantitative meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2010;48:3459-3469.
22. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*. 2007;130:1718-1731.
23. Bian X, Yanagawa Y, Chen WR, Luo M. Cortical-like functional organization of the pheromone-processing circuits in the medial amygdala. *J Neurophysiol*. 2008;99:77-86.
24. Kalin NH, Shelton SE, Davidson RJ. The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. *J Neurosci*. 2004;24:5506-5515.
25. Lehman MN, Winans SS, Powers JB. Medial nucleus of the amygdala mediates chemosensory control of male hamster sexual behavior. *Science*. 1980;210:557-560.
26. Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. *Developmental Review*. 2008;28:62-77.
27. Ernst M, Pine DS, Hardin M. Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med*. 2006;36:299-312.
28. Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS. The social re-orientation of adolescence: A neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol Med*. 2005;35:163-174.
29. Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN. Neural correlates of incidental and directed facial emotion processing in adolescents and adults. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2009;4:387-398.
30. Guyer AE, *et al*. A developmental examination of amygdala response to facial expressions. *J Cogn Neurosci*. 2008;20:1565-1582.
31. Canli T, Zhao Z, Desmond JE, Glover G, Gabrieli JDE. fMRI identifies a network of structures correlated with retention of positive and negative emotional memory. *Psychobiology*. 1999;27:441-452.
32. Cabeza R, St Jacques P. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn Sci*. 2007;11:219-227.
33. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:413-434.
34. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006;129:564-583.
35. Mériaux S, Roche A, Dehaene-Lambertz G, Thirion B, Poline J-B. Combined permutation test and mixed-effect model for group average analysis in fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2006;27:402-410.
36. Roche A, Mériaux S, Keller M, Thirion B. Mixed-effect statistics for group analysis in fMRI: a nonparametric maximum likelihood approach. *NeuroImage*. 2007;38:501-510.
37. Ebner NC, Riediger M, Lindenberger U. FACES—a database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: development and validation. *Behav Res Methods*. 2010;42:351-362.
38. Golouboff N, *et al*. Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: Impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia*. 2008;46:1415-1428.
39. Wilke M, Holland SK, Altaye M, Gaser C. Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates. *NeuroImage*. 2008;41:903-913.
40. Paller KA, Wagner AD. Observing the transformation of experience into memory. *Trends Cogn Sci*. 2002;6:93-102.
41. Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:7-22.
42. Noulhiane M, *et al*. A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *J Neurosci Methods*. 2006;156:293-304.
43. de Vanssay-Maigne A, *et al*. Modulation of encoding and retrieval by recollection and familiarity: mapping the medial temporal lobe networks. *NeuroImage*. 2011;58:1131-1138.

44. Duvernoy HM, Bourgouin P. *The human brain: surface, three-dimensional sectional anatomy with MRI, and blood supply*. Springer, New York, USA, 1999.
45. Pruessner JC, *et al.* Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: Considering the variability of the collateral sulcus. *Cereb Cortex*. 2002;12:1342-1353.
46. Insausti R, Cebada-Sánchez S, Marcos P. *Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation*. Springer, New York, USA, 2010.
47. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol*. 2000;54:241-257.

Title

Plasticity of emotional memory networks: an fMRI case study before and after antero-mesial temporal resection at age 12.

Authors

**Pinabiaux C¹²³⁵⁶, Noulhiane M¹²³⁵, Fohlen M⁶, Ferrand-Sorbet S⁶, Delalande O⁶,
Chiron C¹²³⁴, Hertz-Pannier L¹²³⁴, Jambaqué I¹⁵⁶**

Affiliations

1. Inserm, U663, Paris, F-75015 France; University Paris Descartes, Paris, F-75005 France
2. Frederic Joliot Hospital and Neurospin, I2BM, DSV, CEA, Gif sur Yvette, France
3. IFR49, Saclay, France
4. APHP, Necker Hospital, Neuropediatric dpmt, Paris, France
5. UFR Psychology, Paris Descartes University, Boulogne-Billancourt, France
6. Unité de Neurochirurgie Pédiatrique, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France

Abstract

Unilateral temporal lobe epilepsy (TLE) occurring during childhood is associated with a risk of memory impairment which is not worsened after antero-mesial temporal resection (AMTR). Mesio-temporal lobe (MTL) structures, especially amygdala, are deeply involved in emotional memory. In adults, AMTR may results in lack of emotional enhancement for face memory but networks of emotional memory may also benefit from some inter-hemispheric brain plasticity during active TLE. Here we propose to explore the changes in emotional memory networks during childhood in a girl (IC) with refractory right TLE begun at age 8 who underwent AMTR at age 12. Cognitive-emotional recovery and cerebral plasticity for networks of fear faces memory were investigated with neuropsychological examination and fMRI before and after surgery. AMTR has lead to seizure freedom, improvements in cognitive skills and normalization of mood. Memory for faces was weak before surgery and hardly improved one year after AMTR. IC showed no memory enhancement for fearful faces, despite correct identification of facial fear. Concomitantly, plasticity of networks for emotional memory tends to improve after seizure control as depicted by (1) contralateral shift of amygdale and hippocampal activations and (2) supplementary extra-MTL engagement to support emotional memory. This case study highlights seizure control conduct to a better recovery of emotional memory networks than during active childhood right TLE.

Introduction

Unilateral temporal lobe epilepsy (TLE) occurring during childhood is associated with a risk of memory impairment (Jambaqué et al., 1993; Nolan, 2004). When a lesional etiology is known, surgical removal of the epileptogenic areas leads to a good control of seizures in case of refractory TLE (Jarrar et al., 2002). Seizure control is then associated with cognitive and behavioral improvement (Bulteau et al., 2000). Most of the time, surgery consists in an antero-mesial temporal resection (AMTR) which includes hippocampus, amygdala, the temporal pole and the parahippocampal gyrus as well as latero-basal temporal cortex. Even if hippocampus is crucial for memory, after AMTR, memory outcomes in children do not get worse and even tend to improve which could be explain by the inefficiency of the structure before the surgery (Gleissner, Sassen, Schramm, Elger & Helmstaedter, 2005 ; Jambaqué et al., 2007; Mabbot & Smith, 2003). In fact, brain plasticity is important in children and allows a functional recovery of memory functions to occur, during active TLE and after surgery. In particular, difficulties in faces memory which are described in children with right TLE significantly decrease after surgery (Breadsworth & Zaidel, 1994).

Specific impairments in memory for emotional faces have been reported in TLE adult patients after AMTR (Carvajal, 2009). Mesio-temporal lobe (MTL) structures are indeed deeply involved in emotional memory. More specifically, the amygdala plays a modulatory role on hippocampal activity, which underlies the memory advantage for emotional events reported in healthy individuals (Labar & Cabeza, 2006 for a review). Critically, only one neuroimaging study has investigated encoding of emotional words in adult patients with left TLE (Richardson, Strange & Dolan, 2004). The degree of anterior hippocampal sclerosis was predictive of global memory (neutral and emotional) weakness whereas severity of amygdala atrophy was predictive of emotional memory loss only. Moreover, when amygdala was highly damaged, authors observed a compensatory shift of emotional memory functional activity towards right anterior hippocampus. Thus, networks of emotional memory may benefit from some inter-hemispheric brain plasticity.

On the other hand, amygdala is also known to be involved in facial fear identification (Adolphs et al., 1999; Gur et al., 2008) and processing of fear expressions is reported as difficult in children with TLE (Golouboff et al., 2008). However, recovery of amygdala functions after childhood AMTR is not known. Shaw, Bierley and David (2005) indicated that emotional memory was more affected in adults with early amygdala damage (dysembryoplastic neuroepithelial tumor) than in patients with lesion acquired in adulthood

(AMTR with normal preoperative amygdala volume). This may suggest a relative sparse recovery of amygdala functions in case of early amygdala damage. However, this study concerned memory for emotional stories and such evidence of early critical period for developing normal memory for emotional faces has not been highlighted yet.

Comparative investigations of neuro-imaging and neuropsychological outcomes before and after AMTR is helpful in the understanding cerebral plasticity and reorganization consecutive to active TLE and then in a seizure-free situation. Here we propose to explore the changes in emotional memory networks in a girl (IC) with refractory right TLE who underwent AMTR at age 12. She was evaluated with neuropsychological tests and scanned before and after surgery. Networks of emotional memory were explored using an event-related fMRI design dealing with encoding of fearful faces. The activations of the IC were compared to those of a control group of healthy children and we specifically were interested in atypical activations among mesio-temporal structures.

Case report

Patient history

The first seizures were experimented at 8 years in this previously normal girl. One month before surgery, epilepsy consisted temporal seizures with somesthetic and visual hallucinations (10 per day) or with chewing, teeth grinding, dribbling, cyanosis, automatisms, falls and language disorders (1 or 2 per week). Seizures were refractory despite administration of three anti-epileptic drugs (carbamazepin, levetiracetam and valproate). Pre-operative T1 MRI showed an evolutive lesion on the medium part of the fourth temporal gyrus (see Figure 1). Histological analyses then revealed that it was a ganglioma. Four months before surgery, an electro-encephalographic exploration with a foramen ovale electrode revealed a point of departure in right mesio-temporal lobe with a secondary diffusion on right temporo-lateral and contralateral electrodes. An fMRI sentence generation task performed one month before surgery revealed that language was bilaterally represented.

Surgery consisted in an AMTR including the inferior temporal gyrus where the tumor belonged. AMTR comprised right amygdala, temporo-polar, entorhinal and perirhinal cortices and the most anterior part of hippocampus but spared the rest of the hippocampus and parahippocampal cortex (see Figure 1).

‘Figure 1 about here’

MRI volumetric analysis were manually performed (MN) according with previous studies (Noulhiane et al. 2006) to obtain volume of hippocampus (head, body, tail), amygdala, temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortices in both hemispheres before and after the surgery. Regions of interest (ROIs) were anatomically defined and manually delineated by MN according to landmarks described in previous studies (Duvernoy & Bourgouin, 1999; Insausti et al., 1998; Insausti, Cebada-Sánchez & Marcos, 2010; Pruessner et al., 2002; Noulhiane et al., 2006; 2008; de Vanssay et al., 2011) for the control groups and IC individually (pre- and post-surgery): amygdala, subdivisions of the hippocampus (head, body, and tail), entorhinal cortex, perirhinal cortex, parahippocampal cortex and temporopolar cortex. Volumes of IC's MTL structures were compared with those of fMRI control groups. Before surgery, volumes of MTL structures are normative, except for the hippocampal head, which is atrophic. This was latter confirmed by histological analyses showing hippocampal sclerosis. After surgery, volumes of right amygdala, hippocampal head, temporo-polar, entorhinal, perirhinal cortices were largely below norms (see figure 2). Postoperative recoveries were uneventful. Postoperative neuropsychological evaluation and fMRI scan took place one year after surgery. Anti-epileptic treatment was in decreasing phase and seizures were totally controlled. After surgery, language became left-lateralized.

'Figure 2 about here'

Neuropsychological outcomes

The study was approved by the ethical committee (CPP Ile de France VI, Protocol C08-12, ID RCB: 2008-A00683, Paris, France) and informed consent was obtained from all parents and subjects.

Neuropsychological evaluations took place at the Pediatric Epilepsy Neurosurgery Department of the Fondation Rothschild (Paris, France). It comprised examination of handedness (De Agostini & Dellatollas, 1985) and manual dexterity (Purdue-Pegboard ; Fleishman & Ellison, 1962), and administration of a Wechsler's intelligence scale (WISC IV, ECPA, Paris). Expressive language was measured using naming and fluency tests (Jambaqué & Dellatollas, 2000 ; Jambaqué & Leloup, 2000). Short-term and working memory were evaluated with digit and block spans (Corsi's blocks ; Corsi, 1972). RBMT (Wilson et al., 1993) was used to examine episodic and prospective memory in an ecological way. Emotional domain was explored with a test of emotional facial expression recognition for children (TREFE, Golouboff et al., 2008) and with the revised children's manifest anxiety questionnaire (RCMAS; Reynolds & Richmond, 1999) and the multiscore depression inventory for children (MDI-C; Brendt & Kaiser, 1999). Finally, parents of IC fulfilled the children behavior checklist (CBCL; Achenbach, 1991).

'Table 1 about here'

IC is right-handed and have no family history of left-handedness. Overall, IC tends to improve between pre and post-operative examination. First of all, behavioral problems disappeared. Pre-operatively, IC showed important internalizing (Withdrawn, Somatic Problems, Anxiety / Depression, Thoughts Troubles) and externalizing (Social Problem, Delinquency, Aggressive Behavior) problems, which were not present anymore after resection. Pre-operative depression was characterized by sad mood and social introversion, and anxiety was both cognitive (worry) and social. We furthermore observed that IC had some troubles to identify sadness on other's faces before surgery, but accurately identified fear in others faces. Sadness performances normalized after AMTR. An improvement was also observed in global verbal efficiency, presumably in relation with an increase in semantic knowledge. IC was not characterized by memory impairment, but she had difficulties in complex figure recall pre-surgery and with delayed face recognition post-surgery. On the other hand, IC showed poor manual dexterity, at both evaluation times.

fMRI

Images were acquired on a 3-T Siemens Magnetom Trio scanner at NeuroSpin. Two control groups stemming from a previous study (Pinabiaux et al., submitted) were employed. For the pre-operative phase, IC (age 12) was compared to 12 children (5 girls) aged 8-12 years was (10.46 years \pm 1.64 years) and for the post-operative phase, IC (age 13) was compared to 12 adolescents (6 girls) age 13-17 years (15.28 years \pm 1.40 years). The choice of these two control groups was made because we highlighted age-related changes in emotional memory networks between 12 and 13 years of age. No participants had history of neurological disease. They had normal cognitive efficiency and normal score in short and long term memory as assessed by standard neuropsychological tests (Wechsler Intelligence Scale for Children – IV, 2005; Rivermead Behavioral Memory Test, Wilson et al., 1993). Among participants, 18 were right handed. A sentence generation task was used to control for hemispheric lateralization of language according to a prior study (Hertz-Pannier et al., 2002). Both groups displayed typical left lateralization of language activations.

Experimental and imaging procedures were the same as in a previous study (Pinabiaux et al., 2012). During scanning, IC performed encoding of fearful and neutral faces. Subsequent memory for these faces was evaluated after 30 minutes with a surprise

recognition memory test. Percent of correct and false recognition were collected for IC and averaged in each age control group. We test deficit in IC's scores using the method developed by Crawford and Garthwaite (2002). This allow good control of Type I error in small samples (Crawford & Garthwaite, 2005), even when normality assumption is not fulfilled (Crawford, Garthwaite, Azzalini, Howell & Laws 2006).

IC's activation maps were compared using Z test on SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) with those of control group for the following contrast: accurately encoded fearful faces > accurately encoded neutral faces. Mean contrast values were extracted in each ROIs for IC and the control groups using MarsBar (<http://marsbar.sourceforge.net>). For IC, mean contrast values were weighted with the relative volume of each structure. We used Crawford and Garthwaite (2002) methods to test atypical mean contrast values in IC.

Results

First of all, even if behavioral performances of IC were low, especially for the fearful faces, there were not significantly below those of control groups pre or post-surgery. Thus, differences of activation between IC and control groups are thought to reflect the impact of lesion and epilepsy and then of surgery and seizure control and not behavioral differences.

Lists of regions differentially activated in IC and in control group during pre and post-operative fMRI scans are presented on Table 2 and 3, respectively. In sum, before surgery, IC recruited some supplementary areas to accurately encode fearful faces compared with normal controls: right amygdala (centro-mesial nuclei), right temporo-polar cortex, right cerebellum and bilateral insula. Conversely, some right temporo-lateral and frontal and left parietal areas, posterior cingulum, left cuneux, right lingual gyrus, right thalamus and bilateral putamen were less engaged in IC than in controls. After surgery, there was a supplementary engagement of left frontal and bilateral parietal and posterior regions in IC. On the other hand, activations were lower in IC in some bilateral fronto-temporal areas, as well as in ipsilateral residual hippocampus (body and tail), right insula and left thalamus and precuneus (see figure 3).

'Table 2 about here'

'Table 3 about here'

'Figure 3 about here'

Among ROIs, pre-surgery (figure 4) mean contrast values in left amygdala ($p < .005$), left posterior hippocampus (body and tail), right hippocampus, and bilateral perirhinal, entorhinal and temporo-polar cortices ($ps < .001$), were lower in IC's pre-operative phase than in control group. On the other hand, mean contrast values in right amygdala ($p < .01$), left hippocampal head and bilateral para-hippocampal cortex ($ps < .001$), were higher in IC than in control group.

'Figure 4 about here'

After surgery (see figure 5), right hippocampal body and tail and left temporo-polar and perirhinal cortices were less activated in IC than in control group ($ps < .001$). Inversely, mean contrast values of IC were higher than those of controls in left amygdala, body and tail of the hippocampus and entorhial cortex ($ps < .005$) and bilateral parahippocampal cortex ($ps < .001$).

'Figure 5 about here'

Discussion

In this study, we compared networks for fearful faces memory four months before and one year after an AMTR which occurred in a girl aged 12. First, epilepsy surgery has led to seizure freedom and neuropsychological outcomes improved in consequence, notably the semantic and verbal knowledge and speed of processing. Critically, the most impressive improvements concerned behavioral and emotional domains, with a normalization of mood. IC encountered some difficulties in visual memory, especially face memory, pre and post-surgery, which is congruent with previous reports (Beardsworth & Zaidel, 1994 ; Jambaqué et al., 2007).

Concerning memory for fearful faces, she performed below chance level pre-surgery and poorly improves after AMTR. Thus, for our task, IC was not sensitive to emotional benefits on memory for fearful faces, despite preservation of identification of fearful facial expression. This latter observation is congruent with previous results reported in adults with right TLE or AMRT (Carvajal et al., 2009; Glogau et al., 2004).

There were some differences between neural activations associated with successful encoding for fear faces before and after surgery. Before AMRT, an over-engagement of insula and cerebellum compared with control group was observed. This may suggest that when she encode fearful faces, IC is more implied in integration of internal sensations and sensory motor imagery than healthy children (Davidson & Irwin, 1999 ; Strick, Dum & Fiez, 2009). On the opposite, we reported a disengagement of attentional and frontal areas and thalamus, which may explain the poor performances of IC. Indeed, despite the damage of MTL structures, she did not rely on extra-MTL memory areas to promote memory encoding. On the other hand, after surgery these regions appeared over-activated and memory tend to improve, thus suggesting a gain in brain plasticity and functional reorganization.

Concerning specifically MTL structures, hippocampal memory activity partially shifted towards left hemisphere, reflecting a moderate brain plasticity of memory functions during active TLE phase. This effect is more pronounced one year after surgery, thus underlining a greater contralateral recovery when IC was seizure-free. Surprisingly, we found that ipsilateral amygdala was involved in emotional modulation of memory. This activation is however little effective, regarding the lack of emotional memory enhancement, and points to limitation in amygdala functions plasticity during active childhood TLE. This may confirm the findings of Shaw, Brierley and David (2005) who pointed to limited recovery of amygdala functions in case of early amygdala damage. After AMTR however, we reported a shift of emotional modulation of memory towards left amygdala. Thus, recovery of amygdala functions is enhanced when seizures are controlled. Overall, these results extend those of Richardson, Strange and Dolan (2004) but with emotional faces and in case of right TLE: there is a compensatory shift towards contralateral amygdala and hippocampus which is more enhanced when amygdala was strongly damaged, or totally removed. Parahippocampal cortex activations may sign a compensatory role in memory functions, even after AMTR. This may suggest that contralateral reorganization of emotional memory are not entirely efficient one year after surgery. It also confirms that parahippocampal cortex was not affected by TLE and justifies the non-removal of this structure.

In conclusion, this case study highlighted that AMTR and seizure control conduct to a better recovery of emotional memory networks than during active childhood right TLE. In particular, we described a contralateral shift of the role of amygdala in emotional modulation of memory after surgery and seizure control.

Acknowledgments

This work was supported by a PhD grant to C. Pinabiaux and a BQR grant to Pr. I. Jambaqué from the Paris Descartes University. We thank Dr. A.-D. Devauchelle for their helpful advices on fMRI statistical analysis and comments.

References

- Achenbach, T. M. (1991). Manual for the Child Behavior Checklist 4-18 and 1991 profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Dept. of Psychiatry.
- Adolphs, R., Tranel, D., Hamman, S., Young, A. W., Calder, A. J., Phelps, E. A., Anderson, A., et al. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37, 1111-1117.
- Beardsworth, E. D., & Zaidel, D. W. (1994). Memory for faces in epileptic children before and after brain surgery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(4), 589–596.
- Berndt, D.J. & Kaiser, C.F. (1999). MDI-C, une échelle composite de dépression pour enfants. Paris: ECPA.
- Bulteau, C., Jambaqué, I., Viguier, D., Kieffer, V., Dellatolas, G., & Dulac, O. (2000). Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 42, 319–327.
- Carvajal, F., Rubio, S., Martín, P., Serrano, J. M., & García-Sola, R. (2009). Perception and recall of faces and facial expressions following temporal lobectomy. *Epilepsy & Behavior*, 14(1), 60–65.
- Corsi, P. M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(02), 891B.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40(8), 1196–1208.
- Crawford, John R, & Garthwaite, P. H. (2005). Testing for suspected impairments and dissociations in single-case studies in neuropsychology: evaluation of alternatives using monte carlo simulations and revised tests for dissociations. *Neuropsychology*, 19(3), 318–331.
- Crawford, John R, Garthwaite, P. H., Azzalini, A., Howell, D. C., & Laws, K. R. (2006). Testing for a deficit in single-case studies: effects of departures from normality. *Neuropsychologia*, 44(4), 666–677.
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 11–21.
- de Vanssay-Maigne, A., Noulhiane, M., Devauchelle, A. D., Rodrigo, S., Baudoin-Chial, S., Meder, J. F., Oppenheim, C., et al. (2011). Modulation of encoding and retrieval by recollection and familiarity: mapping the medial temporal lobe networks. *NeuroImage*, 58(4), 1131–1138. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.086
- Fleishman, E.A. & Ellisson, G.D. (1962). A factor analysis of of fine manipulative tests. *Journal of Applied Psychology*, 46, 96-105.
- Gleissner, U., Sassen, R., Schramm, J., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2005). Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 12), 2822–2829.
- Glogau, S., Ellgring, H., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2004). Face and facial expression memory in temporal lobe epilepsy patients: preliminary results. *Epilepsy & Behavior*, 5(1), 106–112.
- Golouboff, N., Fiori, N., Delalande, O., Fohlen, M., Dellatolas, G., & Jambaqué, I. (2008). Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: Impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia*, 46(5), 1415–1428.
- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P., Laakso, M. P., et al. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 19(4), 659–671.

- Insausti, Ricardo, Cebada-Sánchez, S., & Marcos, P. (2010). Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation. Springer.
- Jambaqué, I., & Dellatolas, G. (2000). Epreuves de fluence verbale et de dénomination chez l'enfant d'âge scolaire. *A.N.A.E (Approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant)*, 56, 13–16.
- Jambaqué, I., Dellatolas, G., Fohlen, M., Bulteau, C., Watier, L., Dorfmueller, G., Chiron, C., et al. (2007). Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. *Neuropsychologia*, 45(12), 2850–2862. doi:doi: DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.008
- Jambaqué, I., Pinabiaux, C., Dubouch, C., Fohlen, M., Bulteau, C., & Delalande, O. (2009). Verbal emotional memory in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: A first study. *Epilepsy & Behavior*, 16(1), 69–75. doi:doi: DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.07.006
- Jambaqué, I. & Leloup, G (2000). Application clinique de l'épreuve de dénomination (DEN 48) chez deux enfants épileptiques. *A.N.A.E (Approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant)*, 56, 17-20.
- Jarrar, R. G., Buchhalter, J. R., Meyer, F. B., Sharbrough, F. W., & Laws, E. (2002). Long-term follow-up of temporal lobectomy in children. *Neurology*, 59(10), 1635–1637.
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 54–64.
- Mabbott, D. J., & Smith, M. L. (2003). Memory in children with temporal or extra-temporal excisions. *Neuropsychologia*, 41(8), 995–1007.
- Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J. A., Cunnighal, A. M., Bleasel, A. F., et al. (2004). Memory function in childhood epilepsy syndromes. *Journal of Paediatric Child Health*, 40, 20–27.
- Noulhiane, M., Piolino, P., Hasboun, D., Clémenceau, S., Baulac, M., & Samson, S. (2008). Autonoetic consciousness in autobiographical memories after medial temporal lobe resection. *Behavioral Neurology*, 19, 19-22.
- Noulhiane, M., Samson, S., Clémenceau, S., Dormont, D., Baulac, M., & Hasboun, D. (2006). A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *Journal of Neuroscience Methods*, 156(1-2), 293–304. doi:10.1016/j.jneumeth.2006.02.021
- Pruessner, J. C., Köhler, S., Crane, J., Pruessner, M., Lord, C., Byrne, A., Kabani, N., et al. (2002). Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: considering the variability of the collateral sulcus. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 12(12), 1342–1353.
- Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What I think and feel: a revised measure of children's manifest anxiety. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6(2), 271–280.
- Richardson, M. P., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3), 278–285.
- Shaw, P., Brierley, B., & David, A. S. (2005). A critical period for the impact of amygdala damage on the emotional enhancement of memory? *Neurology*, 65(2), 326–328.
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413–434. doi:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606
- Wilson, B. A., Ivani-Chalian, R., Besag, F. M., & Bryant, T. (1993). Adapting the Rivermead Behavioural Memory Test for use with children aged 5 to 10 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(4), 474–486.
- WISC IV : Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfant de 6 à 17 ans – 4^{ème} Edition (2005). ECPA: Paris.

Tables and Figures

Table 1

Pre and post-surgery neuropsychological outcomes of IC.

		Pre-surgery		Post-surgery	
Age		12 years		13 years 1 month	
Delay / surgery		- 1 month		+ 1 year	
Grade		5 ^{ème}		4 ^{ème}	
Epilepsy	Frequency of Seizures	Several a week / a day		None	
	Drugs	Carbamazepin + Levetiracetam + Valproate		Carbamazepin + Valproate	
Dellatolas	Handedness	Full right		Full right	
Pegboard	Right Hand	13.33	-1.36	12,67	-1.7*
	Left Hand	9.67	-2.62*	10,67	-2.12*
	Two Hands	7.67	-3.52*	9	-4.44*
CBCL	Withdrawn	68*		57	
	Somatic Complain	78*		56	
	Anxiety / Depression	81*		60	
	Social Problems	78*		64	
	Thoughts Troubles	67*		57	
	Attentional Problems	66		50	
	Delinquency	70*		66	
	Agressive Behavior	68*		56	
	Internalizing Problems	79*		58	
	Externalizing Problems	69*		61	
	Total	76*		59	
MDI-C	Anxiety	63		43	
	Self-Esteem	64		43	
	Sad Mood	75*		45	
	Instrumental Helplessness	63		40	
	Social Introversion	75*		45	
	Low Energy	49		40	
	Pessimism	63		40	
	Deviance	53		33	
	Total	67*		35	
R-CMAS	Physiological Anxiety	12		7	
	Worry	16*		5	
	Social Anxiety / Concentration	14*		7	
	Lie	9		12	
	Total	66*		29	

TREFE	Happiness	12		11	
	Fear	10		12	
	Disgust	10		9	
	Anger	12		12	
	Sadness	6*		12	
	Neutral	10		11	
	Total	60		67	
WISC - IV	VCI	124		140	
	PRI	126		128	
	PSI	109		118	
	WMI	109		124	
	TIQ	125		141	
	Similarities	14		16	
	Vocabulary	16		17	
	Information	12		16	
	Block Design	14		13	
	Picture Concepts	13		14	
	Matrix Reasoning	14		15	
	Coding	12		12	
	Symbol Search	11		14	
	Digit Span	10		12	
	Letter-Number Sequencing	13		15	
Fluences	Animals	17	0.05 DS	19	0.35 DS
	Letter M	10	0.24 DS	10	0.26 DS
Naming	DEN48	45	0.38 DS	48	1.79 DS
Spans	Digit Forwards	6		8	
	Digit Backwards	4		4	
	Block Forwards	5		7	
	Block Backwards	6		6	
RBMT	Name	0		2	
	Belonging	2		2	
	Appointment	2		2	
	Picture Recognition	2		2	
	Story Recall	2		2	
	Delayed Story Recall	2		2	
	Face Recognition	2		2	
	Route Recall	2		2	
	Delayed Route Recall	2		2	
	Message	0		0	
	Orientation	2		2	
	Date	2		2	
	Profile Standard Score	20	-1.04 SD	22	+ 0.99 SD
Rey's	Copy	36	+ 1.8 SD	35	+ 1.69 SD

complex figure	Recall	10	-1.82 SD*	13	+ 1.78 SD
CMS	Face Recognition		9		8
	Delayed Face Recognition		8		4*

*abnormal score

List of differentially activated regions in IC and control group during pre-operative fMRI scan. (ps<.0001 uncorrected, clusters ≥ 10 voxels).

Contrast	Structure	x	y	z	Size of cluster	T value	Z value
Control group > IC pre-surgery							
	Right superior frontal gyrus	-51	36	-24	6	1.313	2.967
	Right middle temporal gyrus	51	69	3	29	41.08	7.34
	Right superior temporal gyrus	58	-26	12	11	29.24	6.82
	Right supramarginal gyrus	33	-39	57	150	31.59	6.94
	Right posterior cingulated cortex	3	-57	12	12	27.90	6.75
	Right lingual gyrus	18	-63	-3	22	26.05	6.64
	Right putamen	24	-6	3	26	21.98	6.37
	Right thalamus	9	-21	12	13	18.83	6.11
	Left post-central gyrus	-42	-39	60	37	24.77	6.56
	Left cuneus	-6	-96	-3	14	31.34	6.93
	Left putamen	-15	9	-3	11	19.81	6.19
IC pre-surgery > Control group							
	Median superior frontal gyrus	0	27	57	16	34.04	7.06
	Right temporo-	39	6	-24	68	25.65	6.62

polar cortex							
Right Amygdala	27	3	-18	12	28.18	6.77	
Right Insula	51	3	-9	16	20.03	6.21	
Right Caudate	9	18	9	27	46.54	7.52	
Right cerebellum	18	-48	-33	15	16.77	5.91	
Left Insula	-42	-3	-6	13	23.61	6.48	

Tableau 3

List of differentially activated regions in IC and control group during post-operative fMRI scan. (ps<.0001 uncorrected, clusters \geq 10 voxels).

Contrast	Structure	x	y	z	Size of cluster	T value	Z value
Control group > IC post-surgery							
	Right middle frontal gyrus	39	-6	60	11	30.45	6.89
	Right superior frontal gyrus	9	9	57	14	14.61	5.66
	Right precentral gyrus	60	-6	12	13	13.51	5.52
	Right DLPFC	18	54	36	110	29.28	6.83
	Right middle temporal gyrus	60	-12	-12	20	20.11	6.22
	Right superior temporal gyrus	66	-21	0	12	15.48	5.77
	Right hippocampus	33	-18	-18	10	9.85	4.92
	Right angular gyrus	51	-66	21	22	15.62	5.78
	Right insula	39	-24	23	11	10.11	4.97
	Right precuneus	3	-42	54	11	17.61	5.99
	Right thalamus	18	-30	12	16	14.39	5.63
	Left inferior frontal gyrus	-51	36	-3	11	12.28	5.34
	Left DLPFC	-12	57	33	25	16.67	5.90

Left middle temporal gyrus	-48	-69	18	18	16.17	5.84
IC post-surgery > Control group						
Right superior parietal lobule	15	-60	63	11	16.59	5.89
Right precuneus	24	-75	39	11	18.72	6.10
Right cuneus	15	-72	15	28	23.75	6.49
Left inferior frontal gyrus	-60	9	21	13	24.14	6.52
Left superior frontal gyrus	-3	18	57	19	17.78	6.01
Left inferior temporal gyrus	-48	-69	-3	13	20.12	6.22
Left postcentral gyrus	-33	-48	63	37	22.48	6.40
Left inferior parietal lobule	-48	-33	45	17	16.24	5.85
Left posterior cingulated gyrus	-21	-69	12	25	18.97	6.12
Left lingual gyrus	-27	-72	-12	13	16.80	5.91
Left precuneus	-24	-75	36	90	28.54	6.79
Left caudate	-12	15	12	14	13.52	5.52

Figure captions

Figure 1

Structural T1 weighted MRI and 3D MTL ROIs. A) Pre-surgery; B) Post-surgery.

Figure 2

Z-scores of volumes of IC's MTL structures before and after surgery. A z-score of -2 SD is considered as significantly below the norm.

Figure 3

Comparison between whole brain activations in IC and control groups. A positive T score indicates regions which are more activated in controls and a negative T score indicate regions which are more activated in IC's network. A) Pre-surgery ; B) Post-surgery.

Figure 4

Mean contrast values in IC and control group before surgery in MTL ROIs. MTL = mesial temporal lobe; TPC = temporo-polar cortex; PRC = peri-rhinal cortex; EC = entorhinal cortex; Amy = amygdala; HH = hippocampal head; HB = hippocampal body; HT = hippocampal head; PHC = para-hippocampal cortex.

Figure 5

Mean contrast values in IC and control group before surgery in MTL ROIs. MTL = mesial temporal lobe; TPC = temporo-polar cortex; PRC = peri-rhinal cortex; EC = entorhinal cortex; Amy = amygdala; HH = hippocampal head; HB = hippocampal body; HT = hippocampal head; PHC = para-hippocampal cortex.

List of Figures

Figure 1

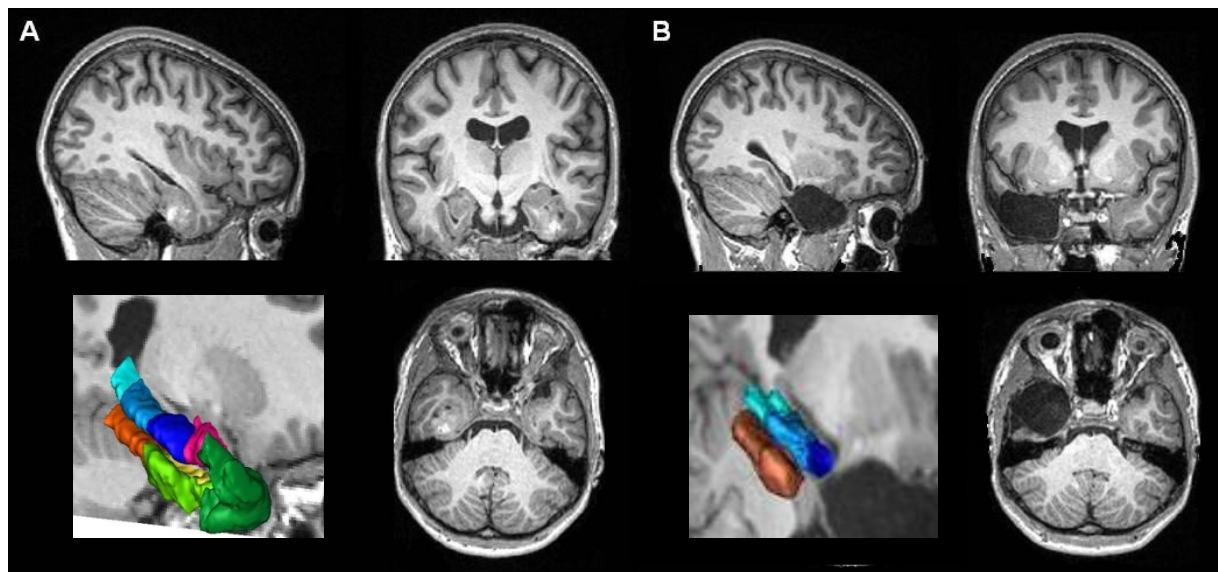


Figure 2

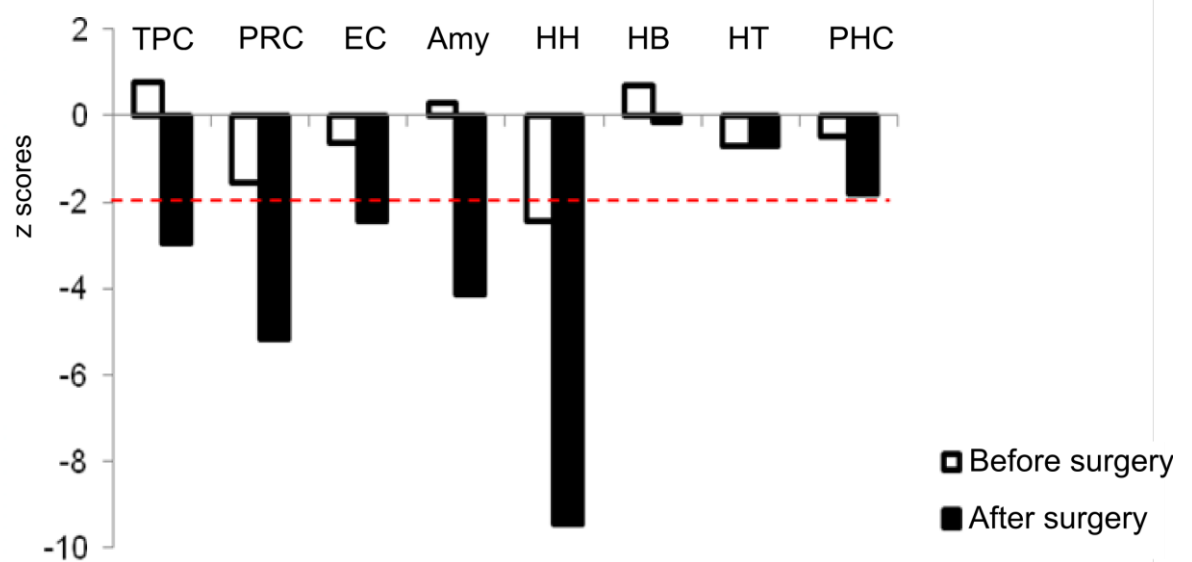


Figure 3

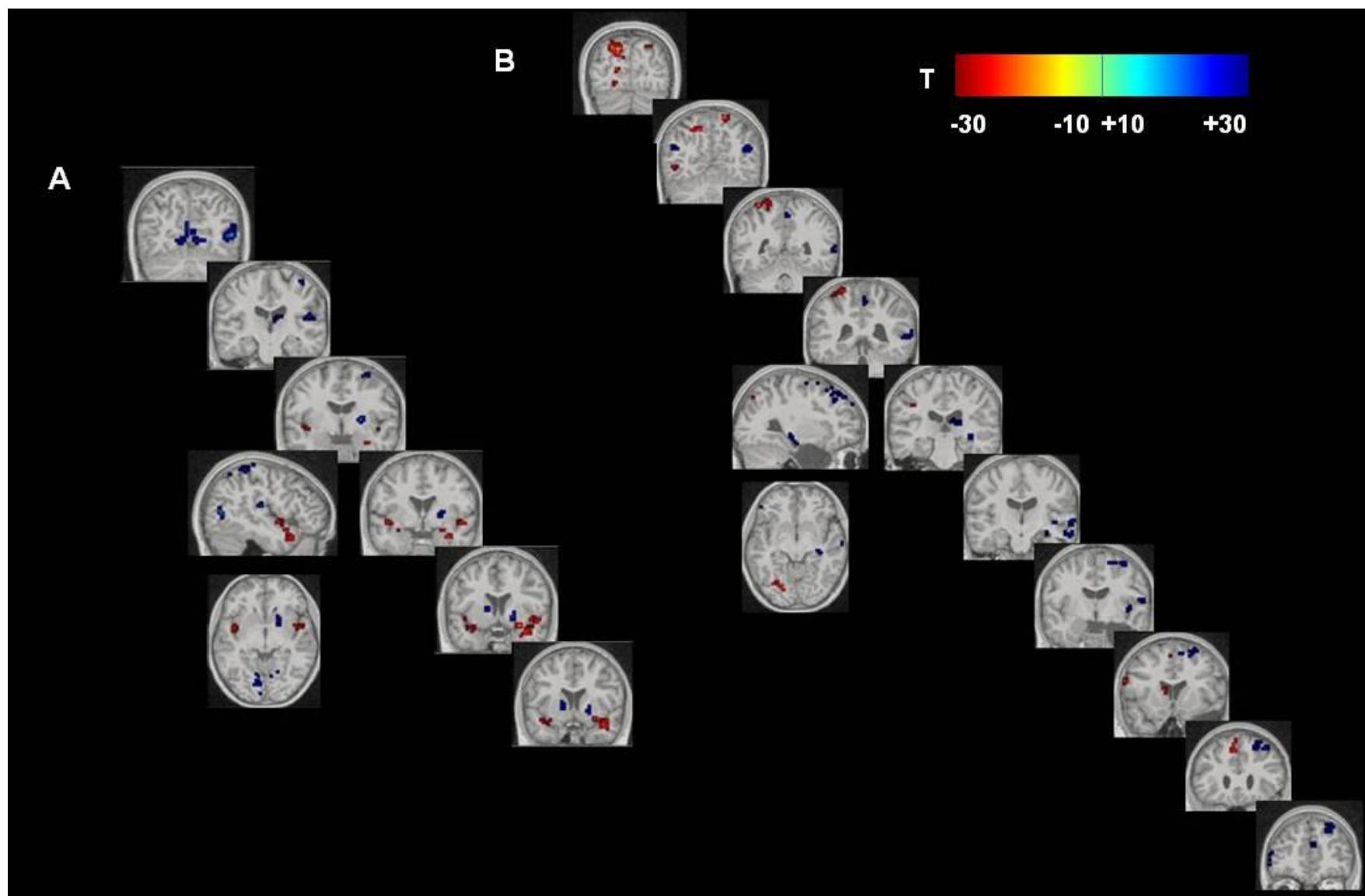


Figure 4

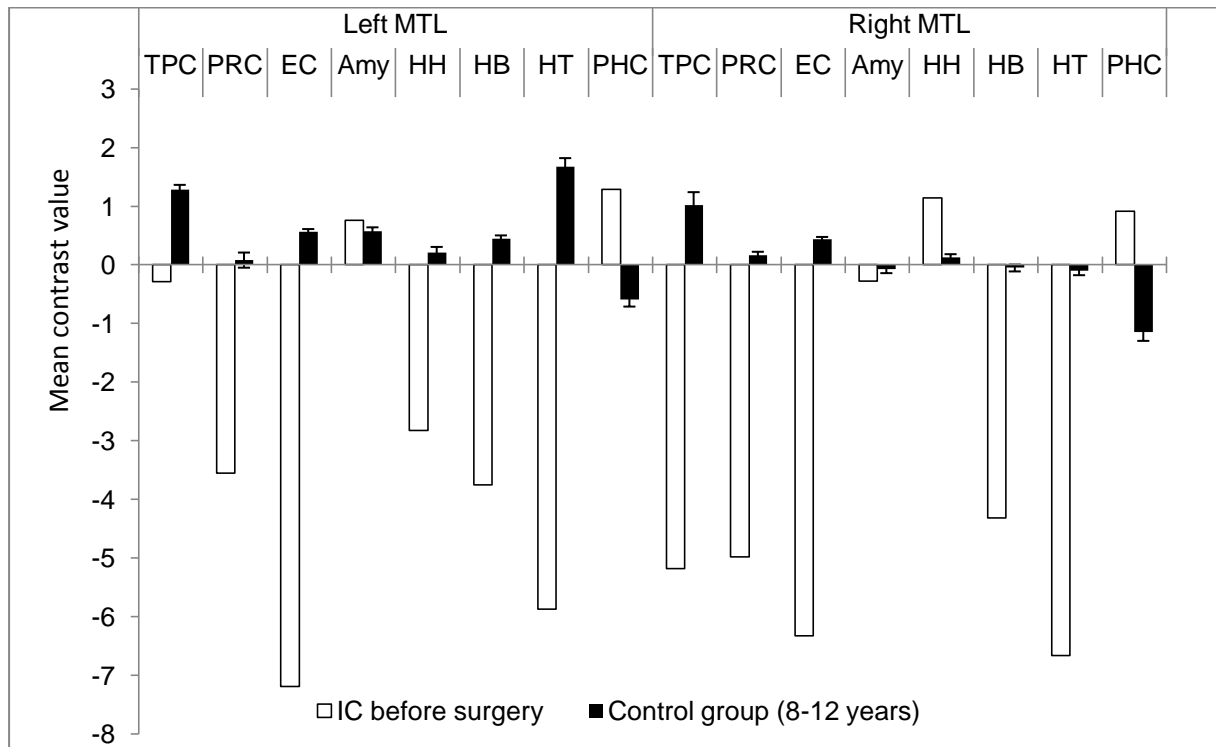
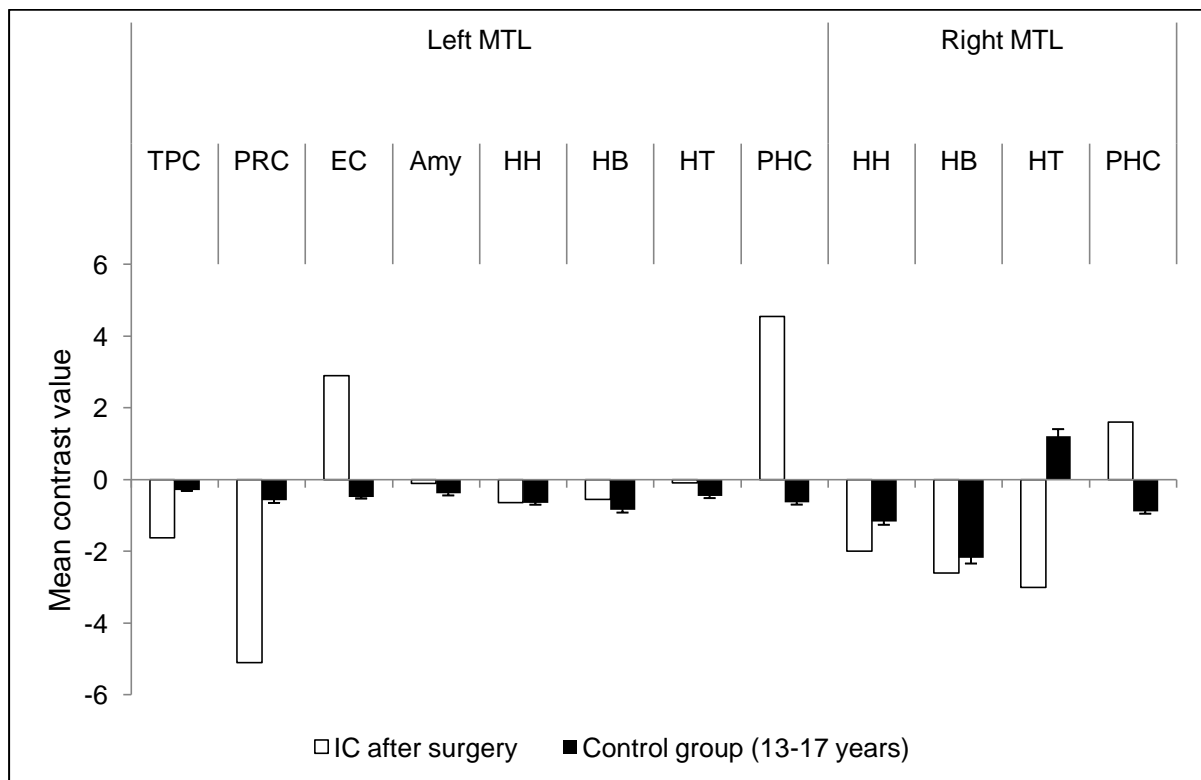


Figure 5



– Annexe VIII –

Activités de recherche, d'enseignement, administratives et cliniques pendant la thèse

Publications

ARTICLES DANS DES REVUES INTERNATIONNALES A COMITE DE LECTURE :

- Jambaqué, I., Pinabiaux, C., Dubouch, C., Fohlen, M. Bulteau, C. & Delalande, O. (2009). Verbal emotional memory in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 16(1), 69-75.
- Pinabiaux, C., Bulteau, C., Fohlen, M., Dorfmueller, G., Chiron, C., Hertz-Pannier, L., Delalande, O. & Jambaqué, I.. *Impaired emotional memory recognition after early temporal lobe epilepsy surgery: The fearful face exception? Cortex – en revision*

Soumis :

- Pinabiaux C., Hertz-Pannier L., Chiron C., Rodrigo S., Jambaqué, I. & Noulhiane M.. Developmental course of neural networks for emotional modulation of memory in children and adolescents. Soumis à Nature Neuroscience.

En préparation :

- Pinabiaux, Noulhiane, Fohlen, Ferrand-Sorbet, Delalande, Chiron, Hertz-Pannier, Jambaqué. Plasticity of emotional memory networks: An fMRI case study before and after antero-mesial temporal resection at age 12. In prep (Soumission prévue à Developmental Cognitive Neuroscience)

CHAPITRES D'OUVRAGE :

- Jambaqué, I. & Pinabiaux, C. (2009). Fonctions cérébrales supérieures : Examen neuropsychologique. In: B. Chabrol, O. Dulac, J. Mancini, & G. Ponsot, Neurologie Pédiatrique (3^{ème} édition). Paris: Flammarion.
- Jambaqué, I. & Pinabiaux, C. (2009). Troubles Mnésiques. In: B. Chabrol, O. Dulac, J. Mancini, & G. Ponsot, Neurologie Pédiatrique (3^{ème} édition). Paris: Flammarion.
- Jambaqué, I., Pinabiaux, C. & Lassonde, M. (in press). Cognitive disorders in paediatric epilepsies. Handbook of Clinical Neurology 3rd serie 2010.

COMMUNICATION ORALE :

- Pinabiaux, C. Golouboff, N., Dubouch, C., Delalande, O. & Jambaqué, I. (2010). Apprentissage et rappel différé de mots émotionnels au cours du développement normal et impact de l'épilepsie du lobe temporal. 34^{ème} journées de printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue

Française : « Emotions et cognition sociale : du normal au pathologique ». Lille, 28-29 mai 2010

COMMUNICATION AFFICHEE AVEC ACTES :

- Pinabiaux, C., Jambaqué, I., Chiron, C., Rodrigo, S., Delalande, O., Fohlen, M., Hertz-Pannier, L., & Noughlani, M. (2011). Reorganization of cerebral networks for fear faces memory in children with temporal lobe epilepsy: preliminary fMRI findings. 29th International Epilepsy Congress, Rome, Italy, August 31-September 1 2011. *Epilepsia*, 52(Suppl. 6), 23–263.

COMMUNICATIONS AFFICHEES :

- Pinabiaux, C., Bulteau, C., Fohlen, M., Hertz-Pannier, L., Delalande, O., Jambaqué, I. (2011). Memory for emotional faces and words after temporal lobe surgery in childhood. Federation of European Societies of Neuropsychology (ESN) Congress, September 7-9 2011.
- Pinabiaux, C., Fohlen, M., Delalande, O., & Jambaqué, I. (2010). Troubles de la mémoire émotionnelle chez des enfants et adolescents avec épilepsie du lobe temporal. Journées Française de l'Epilepsie, Grenoble, France, 11-13 novembre 2010.
- Pinabiaux, C., Hertz-Pannier, L. & Jambaqué, I. (2009). Neuropsychologie développementale de la modulation émotionnelle de la mémoire épisodique verbale et non verbale : Validation comportementale d'un protocole de neuroimagerie fonctionnelle (IRMf). Journée des doctorants LPNCog, Boulogne-Billancourt, France, 25 mai 2009.

Activités d'enseignement

2011-2012 : ATER (mi-temps) à l'Université Paris Descartes

2008-2011 : Monitrice à l'Université Paris Descartes

2008-2012 : Supervision du Travail d'Etude et de Recherche de cinq étudiantes en Master 1 Neuropsychologie (2009-2010, 2010-2011 et 2011-2012) et de deux étudiantes en Master 2 Professionnel Neuropsychologie (2010-2011)

2011-2012 : Tuteur pédagogique du stage de Master 1 Neuropsychologique de 3 étudiantes

Activité Administrative

2009-2011 : Représentante suppléante des doctorants à l'école doctorale 261 « Cognition, Comportement, Conduites humaines » (Paris Descartes)

Activité clinique

2009-2011 : Evaluations neuropsychologiques pré et post chirurgicales chez des enfants avec épilepsie (Consultation « Neuropsychologie de l'épilepsie – Pr Jambaqué & Dr Bulteau) dans l'Unité de Neurochirurgie pédiatrique de la Fondation Rothschild (O. Delalande)

Décembre 2008 : Obtention du titre de Psychologue